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

(11) BR 112013001122-0 B1

(22) Data do Depósito: 15/07/2011

(45) Data de Concessão: 08/06/2021

(54) Título: COMPOSTO DE FÓRMULA II, USO DO COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07C 237/22; C07C 271/22; C07C 271/44; A61P 43/00; A61K 31/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/07/2010 US 61/365,072.

(73) Titular(es): AGIOS PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): JANETA POPOVICI-MULLER; FRANCESCO G. SALITURO; JEFFREY O. SAUNDERS; JEREMY M TRAVINS; SHUNQI YAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2011044254 de 15/07/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/009678 de 19/01/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/01/2013

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES ATIVAS TERAPÊUTICAS E SEU MÉTODO DE USO. São fornecidos métodos para tratar um câncer caracterizado pela presença de um alelo mutuante de IDH1 compreendendo administrar a um sujeito em necessidade do mesmo um composto descrito aqui.

COMPOSTO DE FÓRMULA II, USO DO COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Isocitrato deidrogenases (IDHs) catalisam a descarboxilação oxidativa do isocitrato para 2-oxoglutarato (ou seja, α-cetoglutarato). Estas enzimas pertencem a duas subclasses distintas, uma delas utiliza o NAD(+) como o aceptor de elétrons e o outro NADP(+). Cinco isocitrato deidrogenases foram descritas: três isocitrato deidrogenases dependentes de NAD (+), que se localizam na matriz mitocondrial e duas isocitrato deidrogenases dependentes de NADP (+), uma das quais é mitocondrial e a outra predominantemente citosólica. Cada isozima dependente de NADP (+) é um homodímero.

IDH1 (isocitrato deidrogenase 1 (NADP+), citosólica) é também conhecida como IDH; IDP; IDCD; IDPC ou PICD. A proteína codificada por este gene é a isocitrato deidrogenase dependente de NADP (+) encontrada no citoplasma e peroxissomos. Essa contém a sequência sinal de direcionamento peroxissômico PTS-1. A presença desta enzima nos peroxissomos sugere papéis na regeneração do NADPH para reduções intraperoxisomais, como a conversão de 2, 4-dienoil-CoAs para 3-enoil-CoAs, bem como em reações peroxissômicas que consomem 2-oxoglutarato, nomeadamente a alfa-hidroxilação de ácido pitânico. A enzima citoplasmática desempenha um papel significativo na produção de NADPH citoplasmática.

O gene humano IDH1 codifica uma proteína de 414 aminoácidos. As sequências de nucleotídeos e aminoácidos para IDH1 humano podem ser encontradas como entradas no GenBank NM_005896.2 e NP_005887.2 respectivamente. As sequências de nucleotídeos e aminoácidos para IDH1 também são descritas em, por exemplo, Nekrutenko *et al*., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al*., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al*., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al*., Submetidas (DEC-2008) para UniProtKB; Kullmann *et al*., Submetidas (JUN-1996) para as bases de dados EMBL/GenBank/DDBJ; e Sjoeblom *et al*., Science 314:268-274(2006).

IDH1 não mutante, por exemplo, tipo selvagem, catalisa a descarboxilação oxidativa do isocitrato para α-cetoglutarato, reduzindo NAD+ (NADP+) para NADP (NADPH), por exemplo, na reação direta:

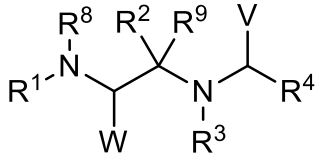
Isocitrato + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

Descobriu-se que as mutações da IDH1 presentes em determinadas células de câncer resultam em uma nova capacidade da enzima para catalisar a redução dependente de NAPH do α-cetoglutarato para R(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). Acredita-se que a produção de 2HG contribui para a formação e progressão do câncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

A inibição do IDH1 mutante e sua nova atividade é, portanto, um potencial tratamento terapêutico para o câncer. Nesse sentido, há uma necessidade contínua de inibidores de IDH1 mutantes tendo nova atividade alfa hidroxil.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Aqui descritos são métodos de tratamento de um câncer, caracterizado pela presença de um alelo mutante de IDH1. Os métodos compreendem a etapa de administrar a um sujeito em necessidade do mesmo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:



fórmula I

V e W são independentemente =O ou CF_3;

R^1 é selecionado de C_2-C_6 alquil, -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil), carbociclil, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), aril, -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil);

R^2 é selecionado de C_4-C_8 alquil, carbociclil, aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_4 alquileno)-(aril), e -(C_1-C_4 alquileno)-(heteroaril);

R^3 é selecionado de C_2-C_6 alquil opcionalmente substituído por =O ou -OH; C_2-C_6 alquenil; -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil); carbociclil; aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril);

R^4 é selecionado de -CF_3, -CH_2-O-CH_3 e -R^5-R^6-R^7, em que:

R^5 é selecionado de uma ligação; C_1-C_3 alquil linear ou ramificado em que uma unidade metileno no alquil de R^5 é opcionalmente substituído por -O-, -S- ou -S(O); e C_2-C_3 alquenil ou alquinil;

R^6 é selecionado de uma ligação, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-$S(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}$-NH-, e tetrazolil;

R^7 é um carbociclil, aril, heterociclil, ou heteroaril;

R^8 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^8 e R^1 são tomados juntos com um átomo de nitrogênio para formar um heterociclil de 5-12 membros; e

R^9 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^9 e R^2 são tomados juntos para formar um carbociclil de 6-12 membros ou um heterociclil de 5-12 membros; ou

em que qualquer carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes.

O composto de fórmula I inibe IDH1 mutante, particularmente IDH1 mutante tendo nova atividade alfa hidroxil. Também são descritas aqui composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção não é limitada em sua aplicação para os detalhes de construção e o arranjo dos componentes estabelecidos na seguinte descrição ou ilustrado nos desenhos. A invenção é capaz de outras modalidades e de ser praticada ou ser realizada de várias maneiras. Além disso, a fraseologia e terminologia utilizada aqui tem o propósito de descrição e não deve ser considerada como limitante. O uso de "incluindo", "compreendendo", ou "tendo", "contendo", "envolvendo" e variações dos mesmos aqui, pretende abranger os itens listados posteriormente e equivalentes dos mesmos bem como itens adicionais.

Definições:

O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a qualquer radical do flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquil" refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos que pode ser uma cadeia linear ou ramificada, contendo o número de átomos de carbono indicado. Por exemplo, C_1-C_{12} alquil indica que o grupo pode ter de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono nele. O termo "haloalquil" refere-se a um alquil em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halo e inclui frações alquil em que todos os átomos de hidrogênio foram substituídos por halo (por exemplo, perfluoralquil). Os termos "arilalquil" ou "aralquil" se referem a uma fração alquil no qual um átomo de hidrogênio alquil é substituído por um grupo aril. Aralquil inclui grupos em que mais de um átomo de hidrogênio foi substituído por um grupo de aril. Exemplos de “arilalquil” ou “aralquil” incluem grupos benzil, 2-feniletil, 3-fenilpropil, 9-fluorenil, benzidril, e tritil.

O termo "alquileno" refere-se a um alquil bivalente, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, e $-CH_2CH_2CH_2-$.

O termo "alquenil" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo de 2-12 átomos de carbono e tendo uma ou mais ligações duplas. Exemplos de grupos alquenil incluem, entre outros, grupos alil, propenil, 2-butenil, 3-hexenil e 3-octenil. Um dos carbonos de ligação dupla pode, opcionalmente, ser o ponto de ligação do substituinte alquenil. O termo "alquinil" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo de 2-12 átomos de carbono e caracterizada com uma ou mais ligações triplas. Exemplos de grupos alquinil incluem, entre outros, etinil, propargil, e 3-hexinil. Um dos carbonos de ligação tripla pode, opcionalmente, ser o ponto de ligação do substituinte alquinil.

O termo "alcoxi" refere-se a um radical -O-alquil. O termo "haloalcoxi" refere-se a um alcoxi em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halo e inclui frações alquil em que todos os hidrogênio foram substituídos por halo (por exemplo, perfluoralcoxi).

O termo "carbociclil" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarbonetos monocíclicos e bicíclicos, tricíclicos, que não é totalmente aromático, em qualquer átomo do anel capaz de substituição pode ser substituído por um ou mais substituintes. Um carbociclil pode ser totalmente ou parcialmente saturado. Um carbociclil bicíclico ou tricíclico pode conter um (no caso de um biciclo) ou até dois (no caso de um triciclo) anéis aromáticos, contanto que pelo menos um anel no carbociclil seja não aromático. Salvo disposição contrária, qualquer átomo de anel capaz de substituição em um carbociclil pode ser substituído por um ou mais substituintes.

O termo "aril" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos totalmente aromáticos. Exemplos de frações aril são fenil, naftil e antracenil. Salvo disposição contrária, qualquer átomo de anel em um aril pode ser substituído por um ou mais substituintes.

O termo "cicloalquil" como empregado aqui se refere a um grupo de hidrocarbonetos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou policíclicos saturado. Salvo disposição contrária, qualquer átomo de anel pode ser substituído por um ou mais substituintes. Os grupos cicloalquil podem conter anéis fundidos. Anéis fundidos são anéis que compartilham um átomo de carbono comum. Exemplos de frações cicloalquil incluem, entre outras, ciclopropil, ciclohexil, metilciclohexil, adamantil, e norbornil. Salvo

disposição contrária, qualquer átomo de anel pode ser substituído por um ou mais substituintes.

O termo "heterociclil" refere-se a uma estrutura em anel monocíclica e bicíclica ou tricíclica, que não é totalmente aromática e inclui de um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S em um ou mais dos anéis. Um heterociclil pode ser totalmente ou parcialmente saturado. Um heterociclil bicíclico ou tricíclico pode conter um (no caso de um biciclo) ou até dois (no caso de um triciclo) anéis aromáticos, contanto que pelo menos um anel no heterociclil seja não aromático. Salvo disposição contrária, qualquer átomo de anel capaz de substituição pode ser substituído por um ou mais substituintes. Grupos heterociclil incluem, por exemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiin, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinoleína, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas como azetidinonas e pirrolidinonea, sultams, sultonas, e semelhantes.

O termo "heteroaril" refere-se a um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico tendo de 1-3 heteroátomos se monocíclico, de 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou de 1-9 heteroátomos se tricíclico, ditos heteroátomos independentemente selecionados de O, N ou S, em que cada anel em um heteroaril é totalmente aromático. Salvo disposição contrária, qualquer átomo de anel capaz de substituição em um heteroaril pode ser substituído por um ou mais substituintes. Os termos "hetaroalquil" e "heteroaralquil", como usados aqui, se referem a um grupo alquil substituído por um grupo heteroaril. Os heteroátomos de anel dos compostos aqui fornecidos incluem N-O, S(O) e $S(O)_2$.

O termo "substituído" refere-se à substituição de um átomo de hidrogênio por outra fração. Substituintes típicos incluem alquil (por exemplo, cadeia alquil linear ou ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquil, haloalquil (por exemplo, perfluoralquil como CF_3), aril, heteroaril, aralquil, heteroaralquil, heterociclil, alquenil, alquinil, cicloalquenil, heterocicloalquenil, alcoxi, haloalcoxi (por exemplo, perfluoralcoxi como OCF_3), halo, hidroxi, carboxi, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquil amino, SO_3H, sulfato, fosfato, metilenodioxi (-O-CH_2-O-: em que oxigênios estão ligados aos átomos vicinais), etilenodioxi, oxo (não um substituinte em heteroaril),

tioxo (por exemplo, C=S) (não um substituinte em heteroaril), imino (alquil, aril, aralquil), $S(O)_n$ alquil (onde n é 0-2), $S(O)_n$ aril (onde n é 0-2), $S(O)_n$ heteroaril (onde n é 0-2), $S(O)_n$ heterociclil (onde n é 0-2), amina (mono, di, alquil, cicloalquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril e combinações dos mesmos), éster (alquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril), amida (mono, di, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril e combinações dos mesmos), sulfonamida (mono, di, alquil, aralquil, heteroaralquil e combinações dos mesmos). Em um aspecto, os substituintes em um grupo são independentemente qualquer um único ou qualquer subconjunto de substituintes acima mencionados. Em outro aspecto, um substituinte pode ser substituído por qualquer um dos substituintes acima.

Como usado aqui, o termo "níveis elevados de 2HG" significa 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% ou mais 2HG então está presente em um sujeito que não tenha um alelo mutante de IDH1. O termo "níveis elevados de 2HG" pode se referir à quantidade de 2HG dentro de uma célula, dentro de um tumor, dentro de um órgão compreendendo um tumor ou dentro de um fluido corporal.

O termo "fluido corporal" inclui um ou mais de líquido amniótico ao redor de um feto, humor aquoso, sangue (por exemplo, plasma sanguíneo), soro, líquido cefalorraquidiano, cerume, quimo, fluido de Cowper, ejaculação feminina, líquido intersticial, linfa, leite materno, muco (por exemplo, drenagem nasal ou catarro), fluido pleural, pus, saliva, sebo, sêmen, soro, suor, lágrimas, urina, secreção vaginal ou vômito.

Como usado aqui, os termos "inibir" ou "prevenir" incluem inibição e prevenção parcial ou total. Um inibidor pode inibir parcial ou totalmente.

O termo "tratar" significa reduzir, suprimir, atenuar, diminuir, deter ou estabilizar o desenvolvimento ou a progressão de um câncer (por exemplo, um câncer delineado aqui), diminuir a gravidade do câncer ou melhorar os sintomas associados ao câncer.

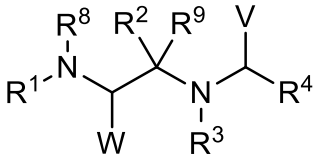
Como usado aqui, uma quantidade de um composto eficaz para tratar um distúrbio, ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade do composto que é eficaz, após administração de dose única ou múltipla a um sujeito, no tratamento de uma célula, ou na cura, mitigação, alívio ou melhora de um sujeito com um distúrbio além do esperado na ausência desse tratamento.

Como usado aqui, o termo "sujeito" destina-se a incluir os animais humanos e não humanos. Sujeitos humanos exemplares incluem um paciente humano tendo um distúrbio, por exemplo, um distúrbio aqui descrito ou um sujeito normal. O termo "animais não humanos" da invenção inclui todos os vertebrados, por exemplo, não mamíferos (como

galinhas, anfíbios, répteis) e mamíferos, como primatas não humanos, animais domésticos ou úteis para agricultura, por exemplo, ovelha, cachorro, gato, vaca, porco, etc.

Compostos

É fornecido um composto com fórmula A:



(A), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

V e W são independentemente =O ou CF_3;

R^1 é selecionado de C_2-C_6 alquil, -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil), carbociclil, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), aril, -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil);

R^2 é selecionado de C_4-C_8 alquil, carbociclil, aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_4 alquileno)-(aril), e -(C_1-C_4 alquileno)-(heteroaril);

R^3 é selecionado de C_2-C_6 alquil opcionalmente substituído por =O ou -OH; C_2-C_6 alquenil; -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil); carbociclil; aril; heterociclil; heteroaril; -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil); -(C_1-C_2 alquileno)-(aril); -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil); e -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril);

R^4 é selecionado de -CF_3, -CH_2-O-CH_3, -CH_2Cl, -C(R^{11})-N(R^{11})-C(O)-O-(C_1-C_4 alquil) e -R^5-R^6-R^7, em que:

R^5 é selecionado de uma ligação; C_1-C_3 alquil linear ou ramificado em que uma unidade metileno no alquil de R^5 é opcionalmente substituído por -O-, -S-, -S(O)- ou –$S(O)_2$-; e C_2-C_3 alquenil ou alquinil;

R^6 é selecionado de uma ligação, -N(R^{11})-C(O)-, -C(O)-N(R^{11})-, -N(R^{11})-$S(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}$-N(R^{11})-, -NH-, -N(C_1-C_3 alquil)-, e tetrazolil;

R^7 é um carbociclil, aril, heterociclil, ou heteroaril;

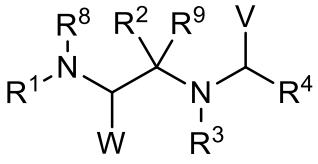
R^8 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^8 e R^1 são tomados juntos com um átomo de nitrogênio para formar um heterociclil de 5-12 membros;

R^9 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^9 e R^2 são tomados juntos para formar um carbociclil de 6-12 membros ou um heterociclil de 5-12 membros; e

cada R^{11} é independentemente hidrogênio ou metil,

em que qualquer carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes; e em que qualquer átomo de hidrogênio é substituído por deutério.

Em uma modalidade, o composto tem fórmula I:



(I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

V e W são independentemente =O ou CF_3;

R^1 é selecionado de C_2-C_6 alquil, -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil), carbociclil, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), aril, -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil);

R^2 é selecionado de C_4-C_8 alquil, carbociclil, aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_4 alquileno)-(aril), e -(C_1-C_4 alquileno)-(heteroaril);

R^3 é selecionado de C_2-C_6 alquil opcionalmente substituído por =O ou -OH; C_2-C_6 alquenil; -(C_1-C_3 alquileno)-O-(C_1-C_3 alquil); carbociclil; aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril);

R^4 é selecionado de -CF_3, -CH_2-O-CH_3 e -R^5-R^6-R^7, em que:

R^5 é selecionado de uma ligação; C_1-C_3 alquil linear ou ramificado em que uma unidade metileno no alquil de R^5 é opcionalmente substituído por -O-, -S- ou -S(O); e C_2-C_3 alquenil ou alquinil;

R^6 é selecionado de uma ligação, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-$S(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}$-NH-, e tetrazolil;

R^7 é um carbociclil, aril, heterociclil, ou heteroaril;

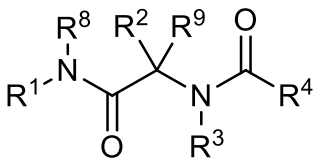
R^8 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^8 e R^1 são tomados juntos com um átomo de nitrogênio para formar um heterociclil de 5-12 membros; e

R^9 é selecionado de hidrogênio e C_1-C_4 alquil; ou R^9 e R^2 são tomados juntos para formar um carbociclil de 6-12 membros ou um heterociclil de 5-12 membros; ou

em que qualquer carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes.

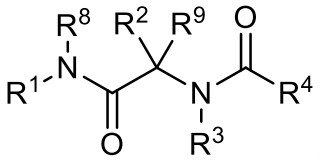
Em uma modalidade de fórmula A ou I, V é CF_3 e W é =O. Em outra modalidade, W é CF_3 e V é =O.

Também é fornecido um composto com fórmula I-a, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 e R^9 é como definido na fórmula I.



(I-a)

Também é fornecido um composto com fórmula I-b, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 e R^9 é como definido na fórmula A.



(I-b)

Em outra modalidade, qualquer carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril na fórmula A, I, I-a ou I-b é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de =O, -C(O)-(C_1-C_3 alquil), -C(O)-N(R^{10})$_2$, -C(O)-O-(C_1-C_3 alquil), -C_1-C_4 alcoxi, -C_1-C_4 alquil, -C_1-C_4 haloalquil, -C_2-C_4 alquenil ou alquinil, -C_3-C_8 cicloalquil, halo, morfolinometil, morfolinosulfonil, morfolinil, -N(R^{10})$_2$, -NH-C(O)-(C_1-C_3 alquil), -O-CH_2-C(O)-N(R^{10})$_2$, -OH, -O-fenil, fenil, -S(O)$_2$-piperidin-1-il, e tetrazolil; em que cada R^{10} é independentemente selecionado de hidrogênio, C_1-C_3 alquil, e C_3-C_8 cicloalquil; e

qualquer parte cicloalquil, fenil ou piperidinil de um substituinte é ainda opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, C_1-C_3 alquil, CF_3, -NH_2, e C_1-C_4 alcoxi.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b:

qualquer parte carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril de R^1 é opcionalmente substituído por halo, ou C_1-C_4 alcoxi;

o carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril em R^2 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de =O, -OH, halo, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, morfolinil, -N(R^8)$_2$ e -O-CH_2-C(O)-N(R^8)$_2$;

qualquer carbociclil, aril, heterociclil ou heteroaril em R^3 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de -OH, halo, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 alcoxi, -NH-C(O)-(C_1-C_3 alquil), -C(O)-(C_1-C_3

alquil), -C(O)-O-(C_1-C_3 alquil), tetrazolil, C_3-C_8 cicloalquil, fenil, -O-fenil, e -$S(O)_2$-piperidin-1-il;

qualquer cicloalquil, fenil ou piperidinil de um substituinte de R^3 é ainda opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, C_1-C_3 alquil, CF_3, -NH_2, e C_1-C_4 alcoxi; e

R^7 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de =O, -OH, halo, C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alquenil ou alquinil, C_1-C_4 haloalquil, -C(O)-$N(R^8)_2$, -$N(R^8)_2$, C_1-C_4 alcoxi, morfolinometil, morfolinosulfonil, e fenil, em que o substituinte fenil de R^7 é ainda opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, C_1-C_3 alquil, CF_3, -NH_2, e C_1-C_4 alcoxi.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^1 é piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tetrahidrotiopiranil, tetrahidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, ou tetrahidrofuranil, em que cada membro de R^1 é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^2 é selecionado de carbociclil, aril, heterociclil, e heteroaril, em que cada membro de R^2 é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^3 é carbociclil; aril, heterociclil, heteroaril, -(C_1-C_2 alquileno)-(carbociclil), -(C_1-C_2 alquileno)-(aril), -(C_1-C_2 alquileno)-(heterociclil), e -(C_1-C_2 alquileno)-(heteroaril), em que cada membro de R^3 é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^3 é ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil ou benzil, em que cada membro de R^3 é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, -R^5-R^6-R^7 não é fenil ou N-metilenoisoindolina-1,3-diona.

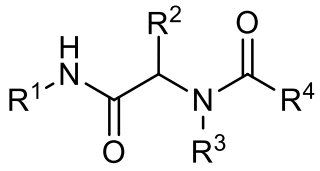
Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^6 não é -NHC(O)-.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^8 e R^1 são tomados juntos com um átomo de nitrogênio para formar um heterociclil de 5-12 membros. Em um aspecto desta modalidade, R^2 é selecionado de carbociclil, aril, heterociclil, e heteroaril. Em outro aspecto desta modalidade, -R^5-R^6-R^7 não é fenil ou N-metilenoisoindolina-1,3-diona. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 não é -NHC(O).

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^9 é H. Em outra modalidade, R^9 é metil ou etil.

Em outra modalidade de Fórmula A, I, I-a ou I-b, R^9 e R^2 são tomados juntos para formar um carbociclil de 6-12 membros ou um heterociclil de 5-12 membros, em que carbociclil ou heterociclil é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula I-c, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.



I-c, em que:

R^1 é selecionado de um C_4-C_7 cicloalquil monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído em um único átomo de carbono com 1 a 2 flúor; tetrahidropiranil, pirrolidinil, fenil, e t-butil, em que o fenil e pirrolidinil são opcionalmente substituído;

R^2 é selecionado de fenil, bifenil, tien-2-il, e furanil, em que R^2 é opcionalmente substituído;

R^3 é selecionado de fenil, bifenil, piridinil, tiazolilmetil, tienilmetil, ciclohexil e pirazolil, em que qualquer parte fenil, bifenil, piridinil, tiazolil, tienil, ciclohexil ou pirazolil de R^3 é opcionalmente substituída; e

R^4 é como definido em fórmula A.

Em determinadas modalidades de Fórmula I-c, R^1 é selecionado de ciclohexil, ciclopentil, cicloheptil, ciclobutil, 3,3-difluorciclobutil, 4,4,-difluorciclohexil, biciclo[2,2,1]heptanil, tertahidropiran-3-il, tertahidropiran-4-il, 1-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-il, t-butil, 2-bromofenil, 2-metilfenil, e biciclo[3,1,0]hexan-3-il.

Em determinadas modalidades de Fórmula I-c, R^2 é selecionado de fenil, 2-metilfenil, 2-fluorfenil, 2-clorofenil, 2-bromofenil, 2-bromo-5-fluorfenil, 2,5-diclorofenil, 2-fluor-5-metilfenil, tien-2-il, 4-fluorfenil, 5-bromofuran-2-il, 3-metiltien-2-il, 2,4,5-trifluorfenil, 3-fluor-5-clorofenil, 2,5-difluor-6-clorofenil, 3-clorofenil, 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 2,6-dimetilfenil, 3-bromofenil, 2-etilfenil, 2-nitrofenil, 3'-metoxibifenil-3-il, 2,5-dibromo-6-fluorfenil, 2-trifluormetilfenil, 4-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 2-hidroxifenil, 2-metoxifenil, e 2-fluor-5-metoxifenil.

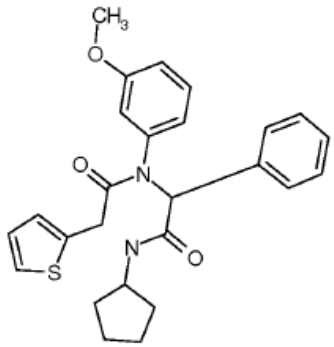
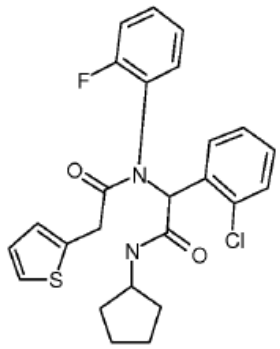
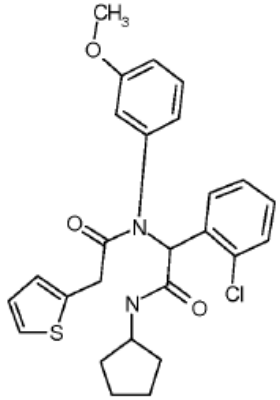
Em determinadas modalidades de Fórmula I-c, R^3 é selecionado de 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 3-clorofenil, tien-2-ilmetil, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil, 1-metil-1H-pirazol-3-il, 4-clorofenil, 3-acetilaminofenil, 3'-trifluormetoxi-bifenil-3-il, piridin-3-il, 4-fluorfenil, tiazol-2-ilmetil, ciclohexil, 2-metilfenil, 3-fluor-4-metilfenil, 2-fluorfenil, 2-

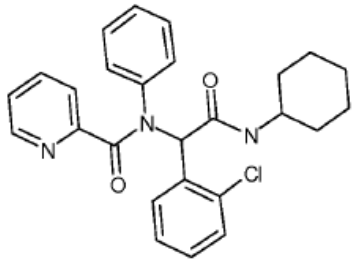
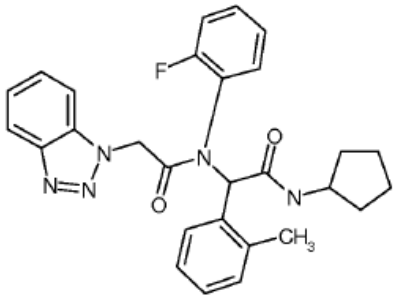
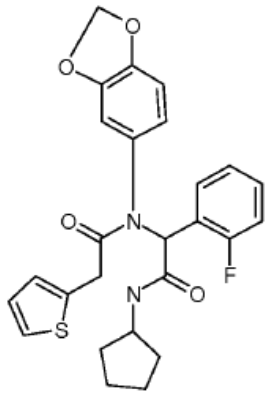
clorofenil, 2-bromofenil, fenil, 3-bromofenil, 2-fluorfenil, 3-cloro-4-metilfenil, 3-(piriminidin-5-il)fenil, bifenil-3-il, 3-trifluormetilfenil, 3,4-metilenodioxifenil, 3,4-etilenodioxifenil, 3-aminofenil, 3-etilcarbonilaminofenil, 3-t-butoxicarbonilaminofenil, 3-cloro-4-bromofenil, 4-metilfenil, 3-metoxifenil, 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil, 3-metoxicarbonilaminofenil, 3-cetilfenil, 3-(morfolin-4-il)fenil, 3,4-difluorfenil, e 3-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil.

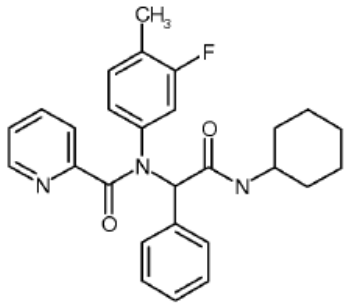
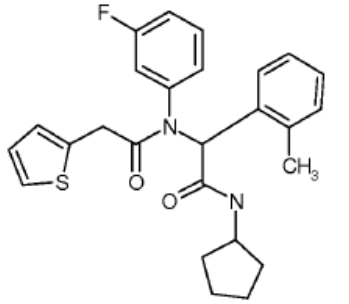
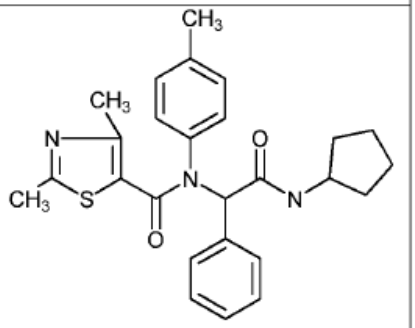
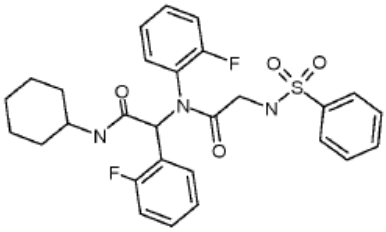
Em algumas modalidades, R^4 é selecionado de 1-(metilmetoxicarbonilamino)etil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-il, 1H-benzimidazol-1-ilmetil, 1H-indazol-3-ilmetil, indolin-1-ilmetil, 1H-indol-3-ilmetil, 1H-indol-5-ilmetil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilmetil, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilmetil, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-il, 2-fluorpiridin-3-ilaminometil, 2-imino-4-fluorpiridin-1-ilmetil, 2-metoxifenilaminometil, 2-metil-1H-benzimidazol-1-ilmetil, 2-metilimidazol-1-ilmetil, 2-trifluormetil-1H-imidazol-1-il, 3-cianofenilaminometil, 3-fluorpiridin-2-ilaminometil, 3-metoxifenilaminometil, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometil, 4-(dimetilaminocarboniloxi)fenilmetil, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetil, 4-cianofenilaminometil, 4-fluorfenilaminometil, 4-fluorpiridin-2-ilaminometil, 4-hidroxifenilmetil, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-il, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil, 4-metoxifenilaminometil, 4-metilcarboniloxifenilmetil, 5-fluorpiridin-2-aminometil, 5-fluorpiridin-2-oximetil, 6-fluorpiridin-3-ilaminometil, benzomorfolin-4-ilmetil, metoxicarbonilaminometil, metilmetoxicarbonilaminometil, metilfenilaminometil, fenilaminometil, piridin-2-oximetil, piridin-2-ilaminometil, piridin-2-iloximetil, piridin-3-oximetil, piridin-3-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-4-ilmetil, e tien-2-ilmetil.

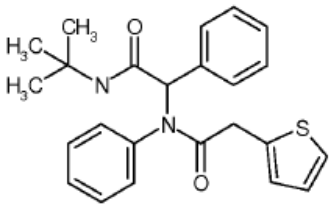
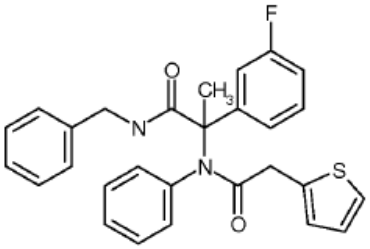
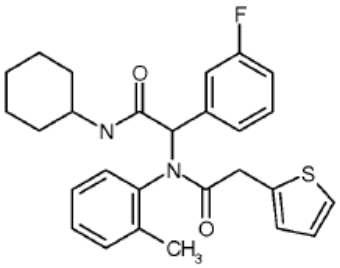
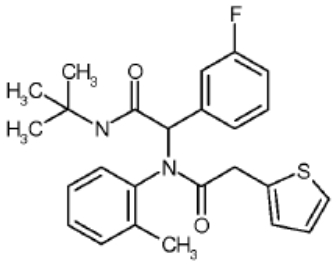
Em outra modalidade, compostos exemplares de fórmula I são apresentados abaixo na Tabela 1.

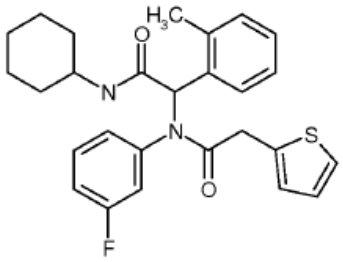
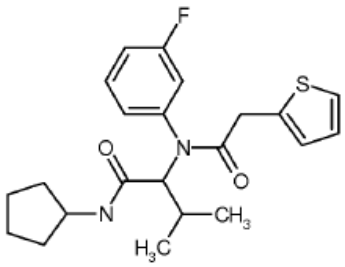
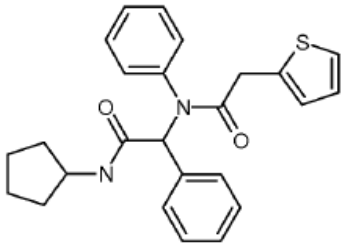
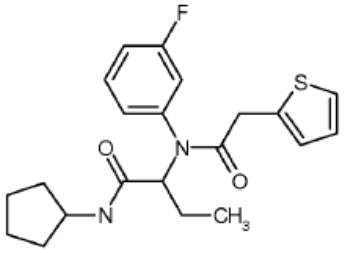
Tabela 1. Compostos exemplares de Fórmula I.

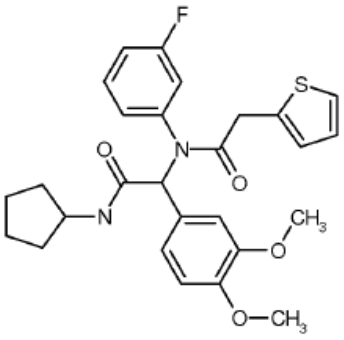
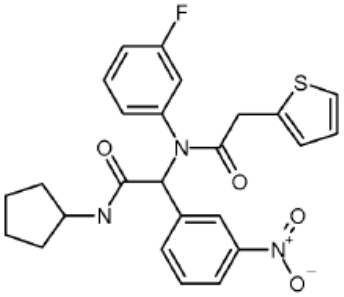
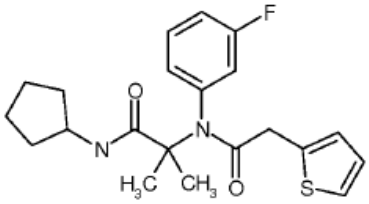
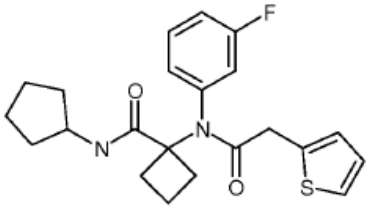
Comp N.º	Estrutura
1	
2	
3	

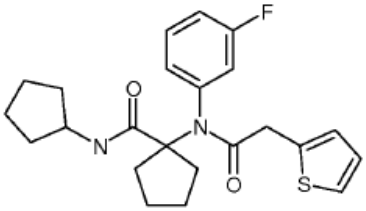
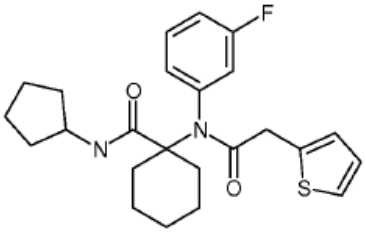
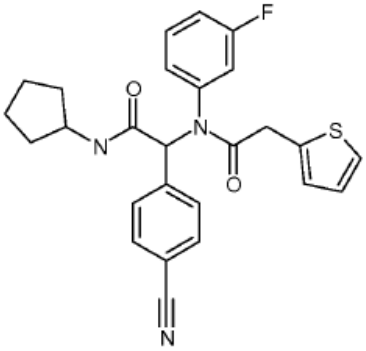
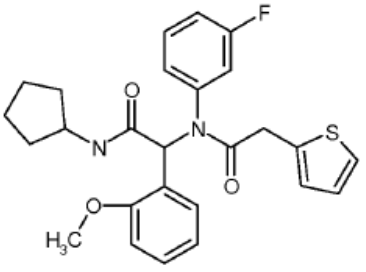
Comp N.º	Estrutura
4	
5	
6	

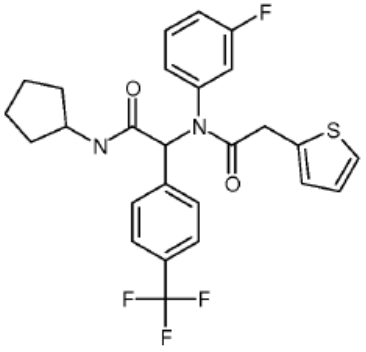
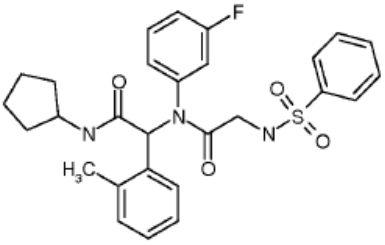
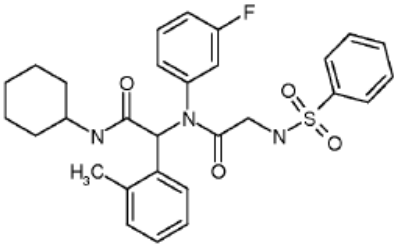
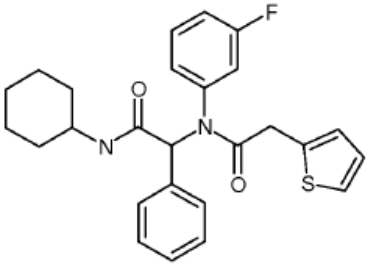
Comp N.º	Estrutura
7	
8	
9	
10	

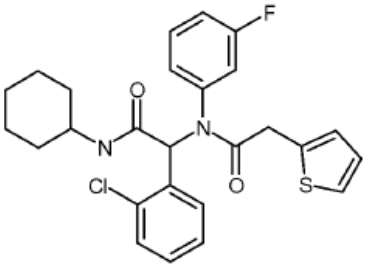
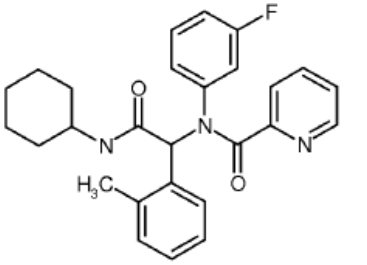
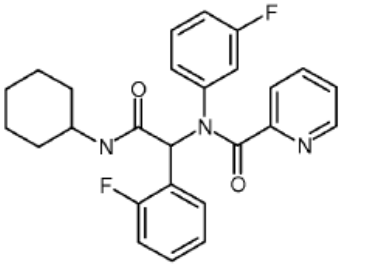
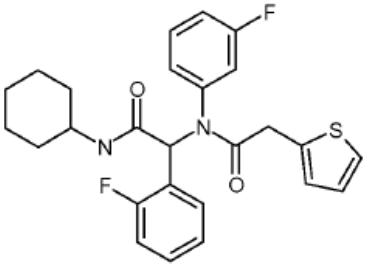
Comp N.º	Estrutura
11	
12	
13	
14	

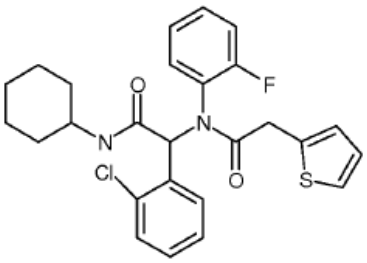
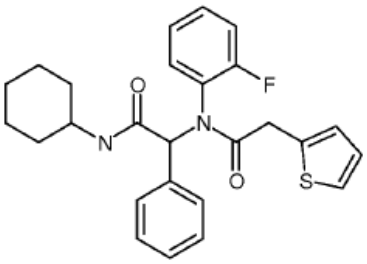
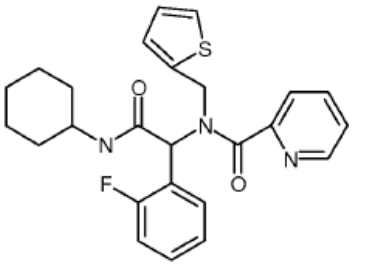
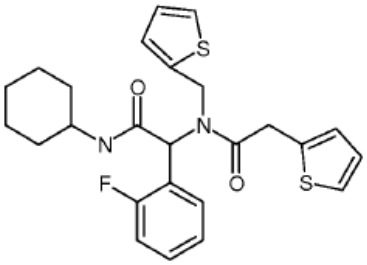
Comp N.º	Estrutura
15	
16	
17	
18	

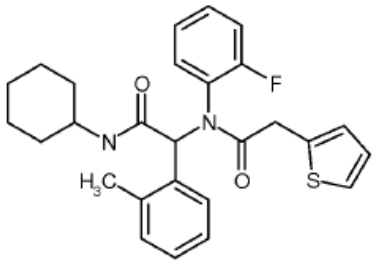
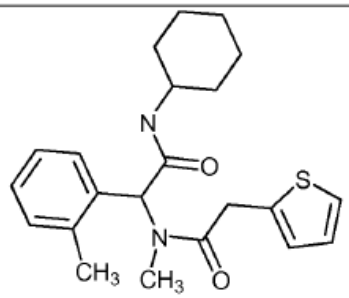
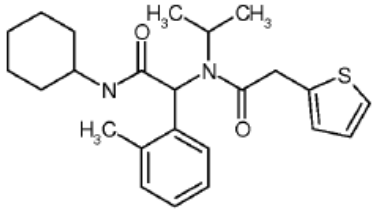
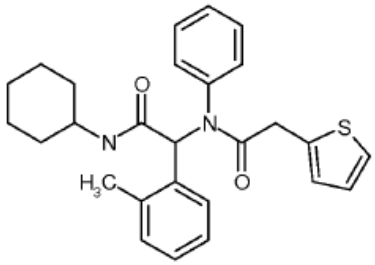
Comp N.º	Estrutura
19	
20	
21	
22	

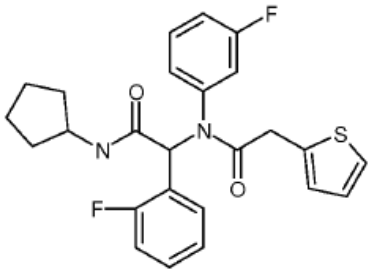
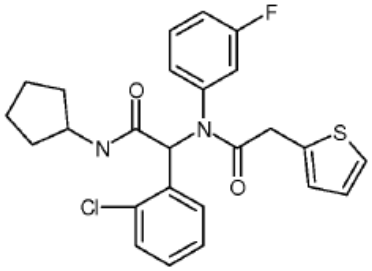
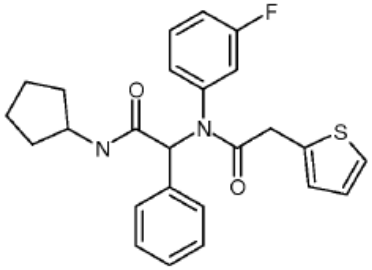
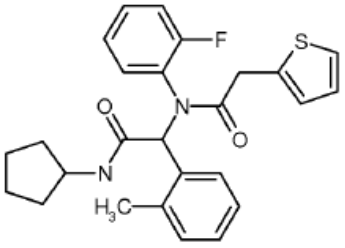
Comp N.º	Estrutura
23	
24	
25	
26	

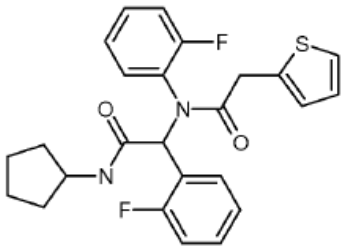
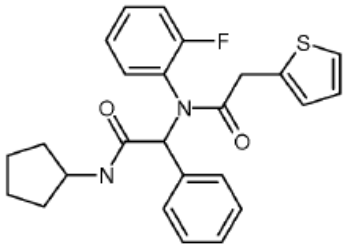
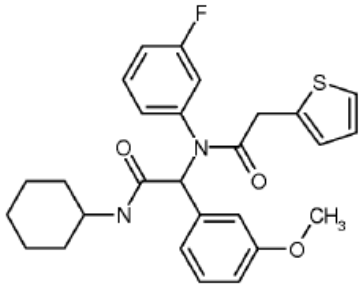
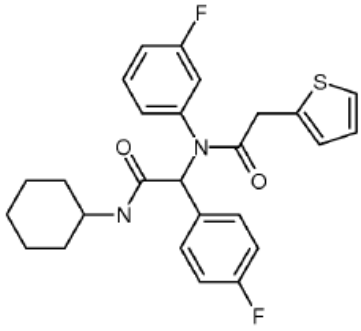
Comp N.º	Estrutura
27	
28	
29	
30	

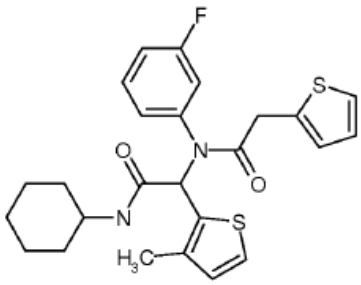
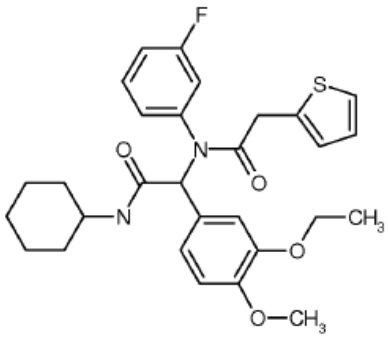
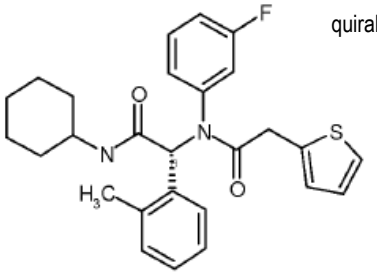
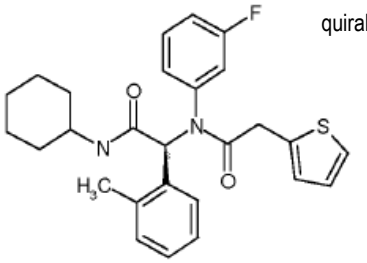
Comp N.º	Estrutura
31	
32	
33	
34	

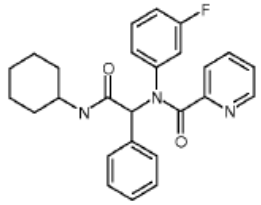
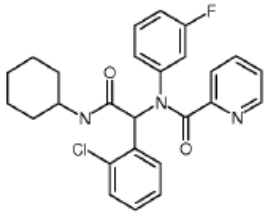
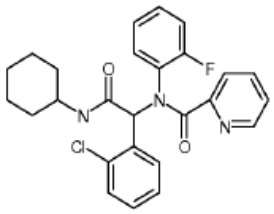
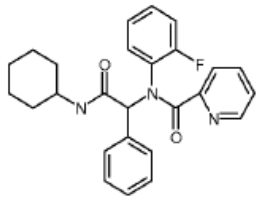
Comp N.º	Estrutura
35	
36	
37	
38	

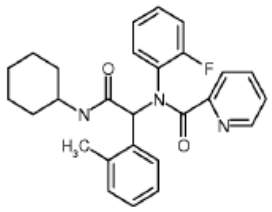
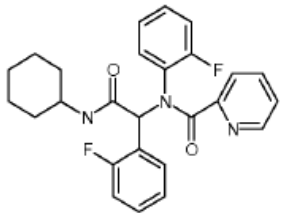
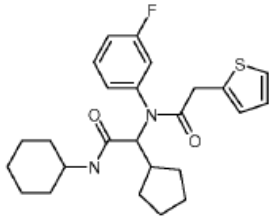
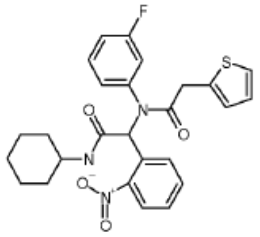
Comp N.º	Estrutura
39	
40	
41	
42	

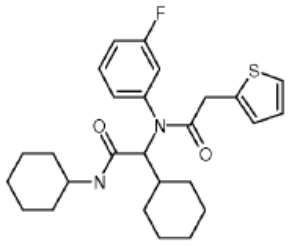
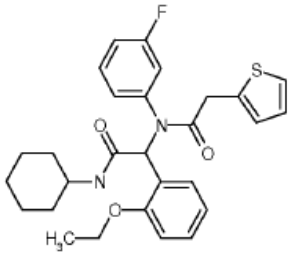
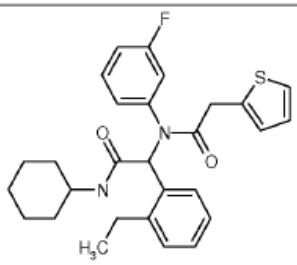
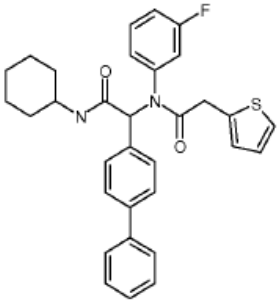
Comp N.º	Estrutura
43	
44	
45	
46	

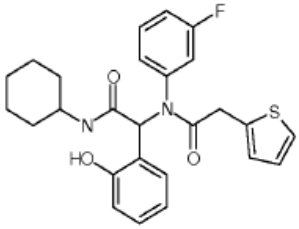
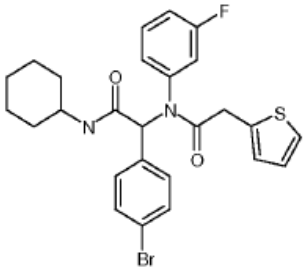
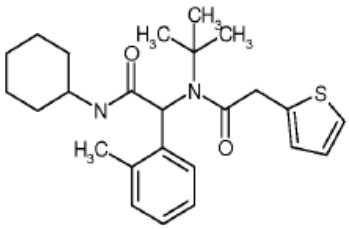
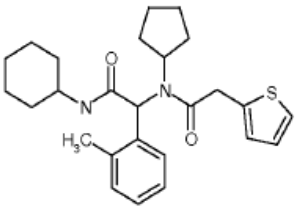
Comp N.º	Estrutura
47	
48	
49	
50	

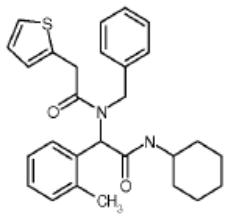
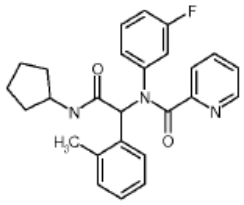
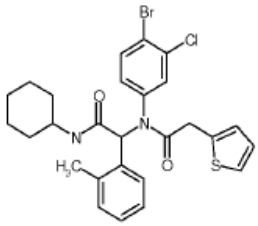
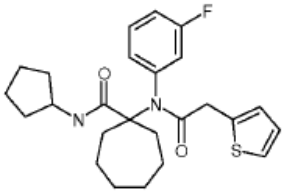
Comp N.º	Estrutura
51	
52	
53	quiral 
54	quiral 

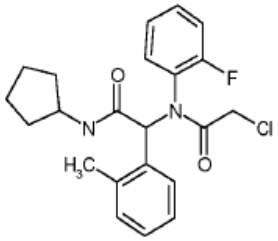
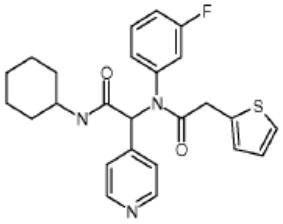
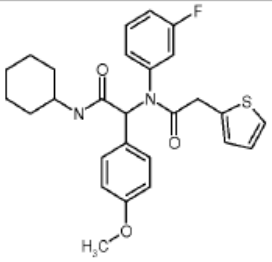
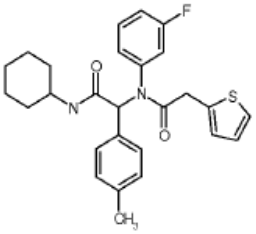
55	
56	
57	
58	

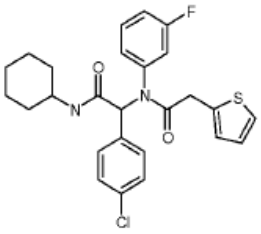
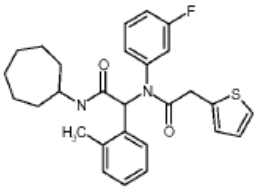
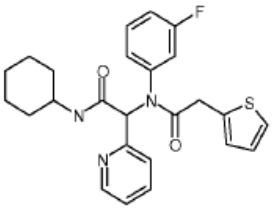
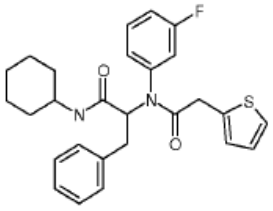
59	
60	
61	
62	

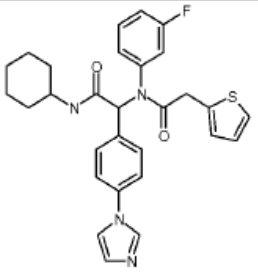
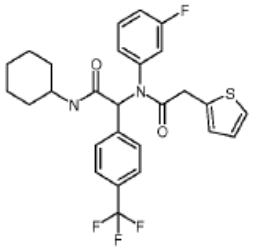
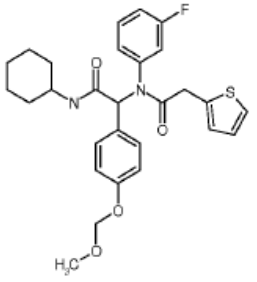
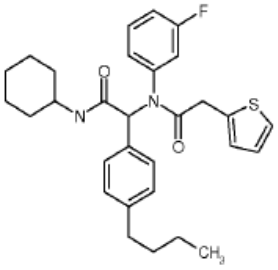
63	
64	
65	
66	

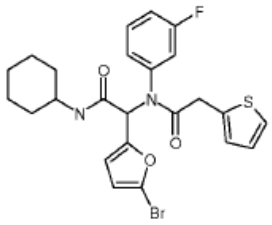
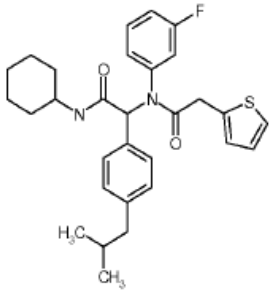
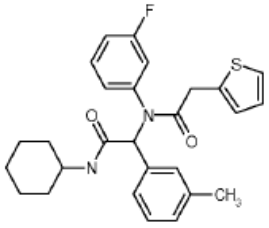
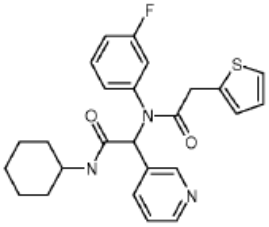
67	
68	
69	
70	

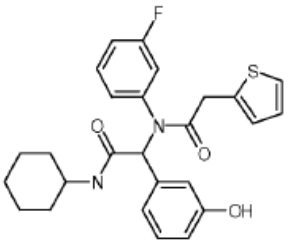
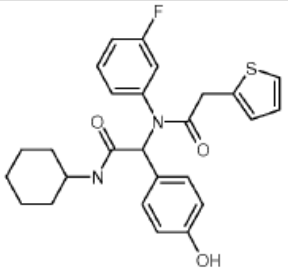
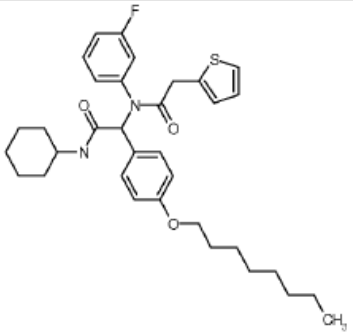
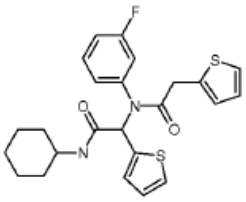
71	
72	
73	
74	

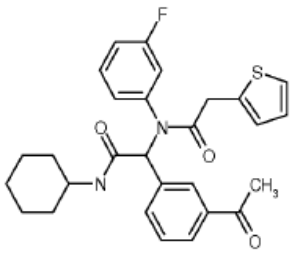
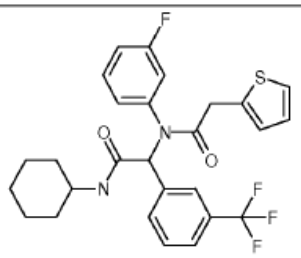
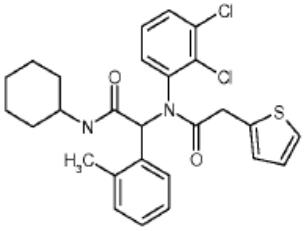
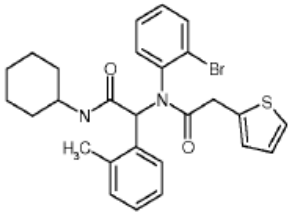
75	
76	
77	
78	

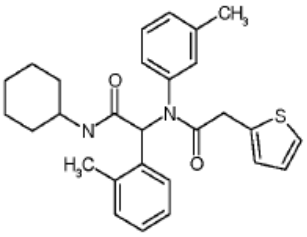
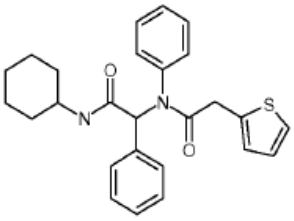
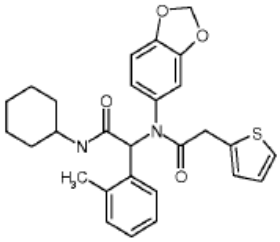
79	
80	
81	
82	

83	
84	
85	
86	

87	
88	
89	
90	

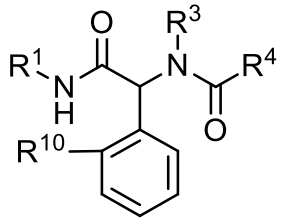
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	

99	
100	
101	

Em outra modalidade, o composto é selecionado de qualquer um dos Compostos números 8, 15, 30, 31, 34, 44, 54, 80, 99 da Tabela 1.

Ainda em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula II:



(II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é um C_4-C_7 cicloalquil monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído em um único átomo de carbono com 1 a 2 flúor;

R^3 é selecionado de 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 3-clorofenil, e tien-2-ilmetil;

R^4 é selecionado de heterociclil, -CH_2-heterociclil, -CH_2-heteroaril, benzil, -$CH(R^{11})$-$N(R^{11})$-heteroaril, -$CH(R^{11})$-$N(R^{11})$-fenil, -$CH(R^{11})$-$N(R^{11})$-heterociclil, -$CH(R^{11})$-$N(R^{11})$- $C(O)CH_3$, e -CH_2-O-heteroaril saturado, em que cada R^{11} é independentemente selecionado de hidrogênio e metil; e cada heterociclil, heterociclil, fenil, benzil e heteroaril saturado é opcionalmente substituído; e

R^{10} é selecionado de metil, hidrogênio, flúor, cloro, e bromo.

Em determinadas modalidades de um composto de Fórmula II, quando R^1 é ciclopentil ou ciclohexil, e R^3 é tien-2-ilmetil, então R^4 é outro diferente de tien-2-ilmetil, 1H-benizimidazol-1-ilmetil, 1H-indol-3-ilmetil, ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é hidrogênio, e R^3 é 3-fluorfenil, 3-metilfenil, ou 3-clorofenil, então R^4 é outro diferente de tien-2-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é metil e R^3 é 3-fluorfenil, então R^4 é outro diferente de tien-2-ilmetil ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é flúor e R^3 é 3-metilfenil, então R^4 é outro diferente de tien-2-ilmetil ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é flúor e R^3 é 3-fluorfenil, então R^4 é outro diferente de tien-2-ilmetil;

quando R^1 é ciclohexil, R^{10} é hidrogênio, e R^3 é 3-metilfenil, ou 3-clorofenil, então R^4 é outro diferente de tien-3-ilmetil; e

quando R^1 é ciclohexil, R^{10} é hidrogênio, e R^3 é 3-fluorfenil, então R^4 é outro diferente de 1H-benzotriazol-1-ilmetil.

Em determinados aspectos para Fórmula II, R^3 é 3-fluorfenil.

Em determinados aspectos das modalidades acima de Fórmula II:

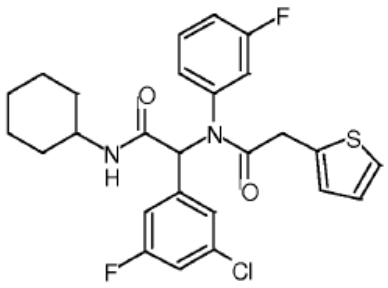
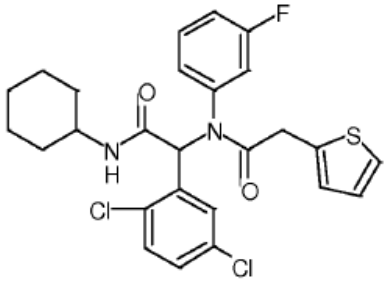
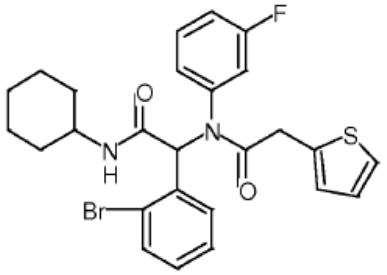
R^1 é selecionado de ciclohexil, ciclopentil, cicloheptil, 3,3-difluorciclobutil, 4,4,-difluorciclohexil, e biciclo[2,2,1]heptanil; e

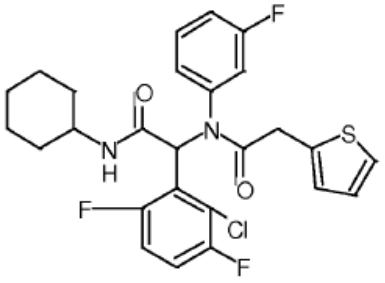
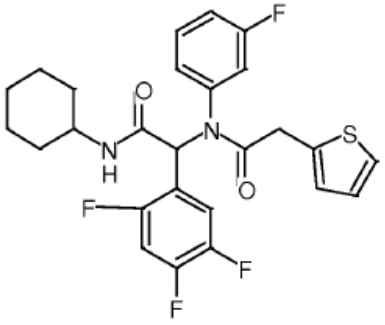
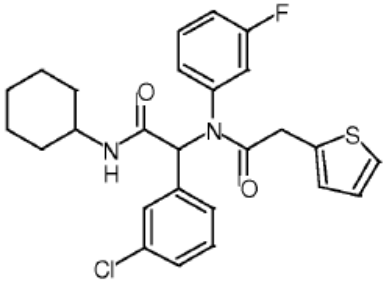
R^4 é selecionado de 1-(metilmetoxicarbonilamino)etil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-il, 1H-benzimidazol-1-ilmetil, 1H-indazol-3-ilmetil, indolin-1-ilmetil, 1H-indol-3-ilmetil, 1H-indol-5-ilmetil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilmetil, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilmetil, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-il, 2-fluorpiridin-3-ilaminometil, 2-imino-4-fluorpiridin-1-ilmetil, 2-metoxifenilaminometil, 2-metil-1H-benzimidazol-1-ilmetil, 2-metilimidazol-1-ilmetil,

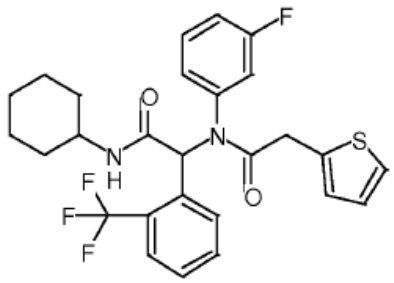
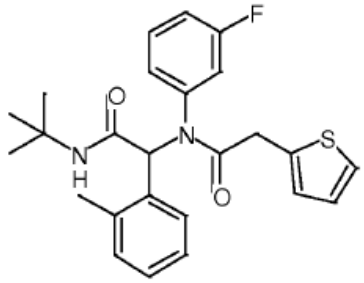
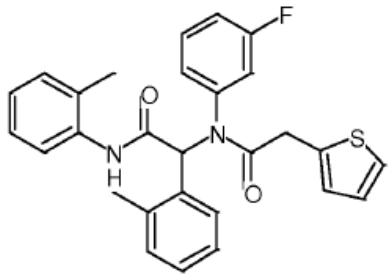
2-trifluormetil-1H-imidazol-1-il, 3-cianofenilaminometil, 3-fluorpiridin-2-ilaminometil, 3-metoxifenilaminometil, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometil, 4-(dimetilaminocarboniloxi)fenilmetil, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetil, 4-cianofenilaminometil, 4-fluorfenilaminometil, 4-fluorpiridin-2-ilaminometil, 4-hidroxifenilmetil, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-il, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil, 4-metoxifenilaminometil, 4-metilcarboniloxifenilmetil, 5-fluorpiridin-2-aminometil, 5-fluorpiridin-2-oximetil, 6-fluorpiridin-3-ilaminometil, benzomorfolin-4-ilmetil, metoxicarbonilaminometil, metilmetoxicarbonilaminometil, metilfenilaminometil, fenilaminometil, piridin-2-oximetil, piridin-2-ilaminometil, piridin-2-iloximetil, piridin-3-oximetil, piridin-3-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-4-ilmetil, e tien-2-ilmetil.

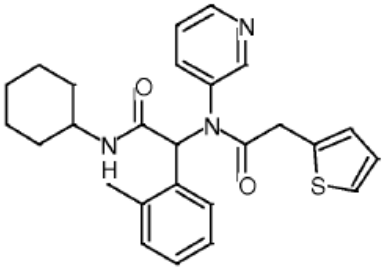
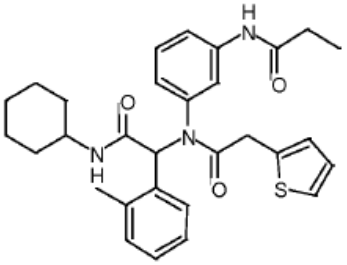
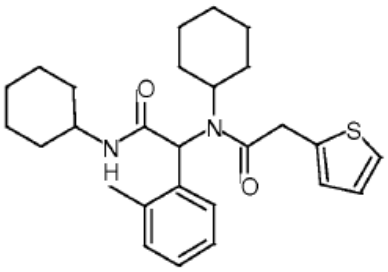
Em outra modalidade, um composto é selecionado de qualquer um dos compostos apresentados na Tabela 2, abaixo.

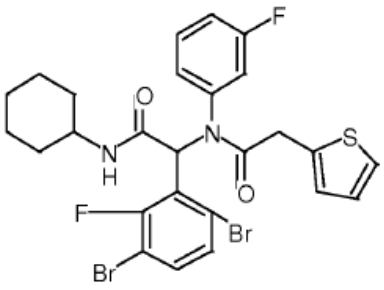
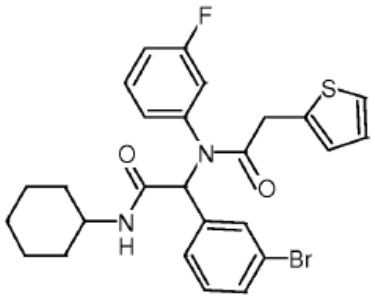
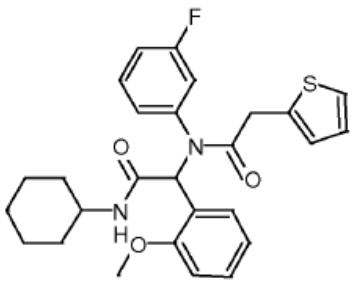
Tabela 2. Compostos de Fórmula (A).

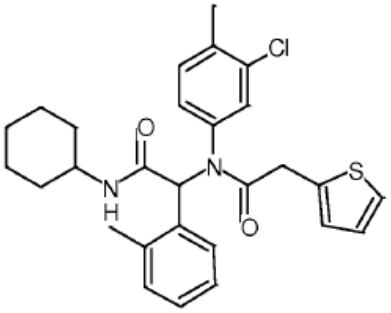
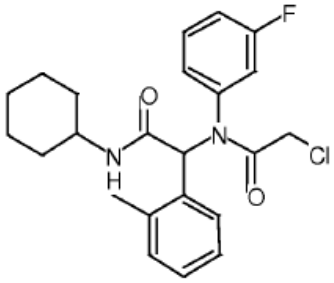
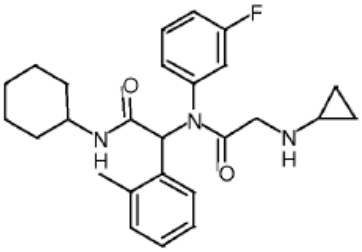
Comp N.°	Estrutura
102	
103	
104	

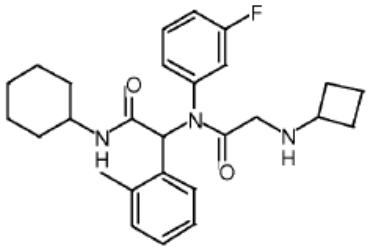
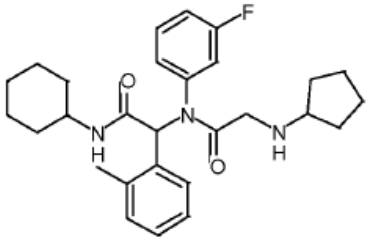
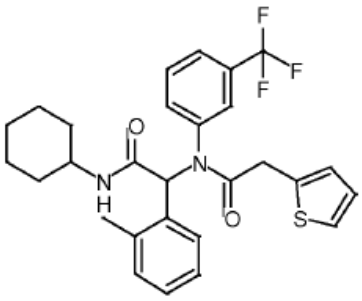
Comp N.°	Estrutura
105	
106	
107	

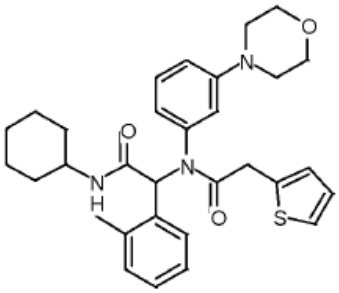
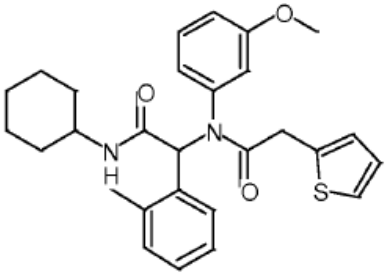
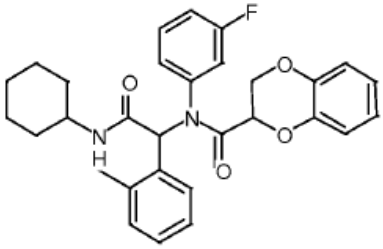
Comp N.º	Estrutura
108	
109	
110	

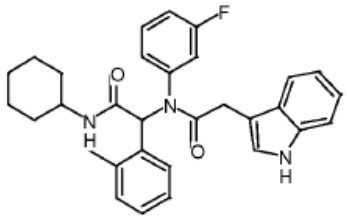
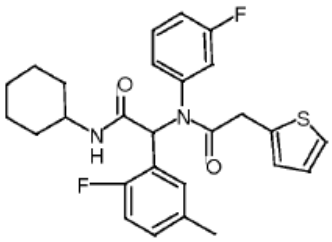
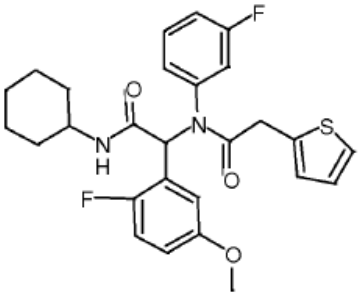
Comp N.º	Estrutura
111	
112	
113	

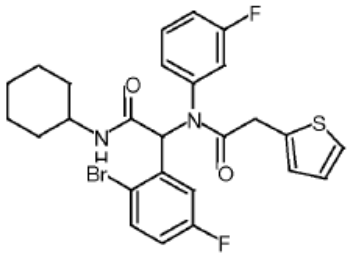
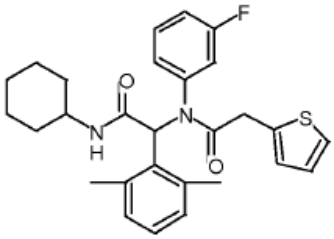
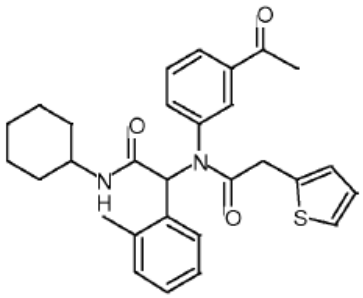
Comp N.º	Estrutura
114	
115	
116	

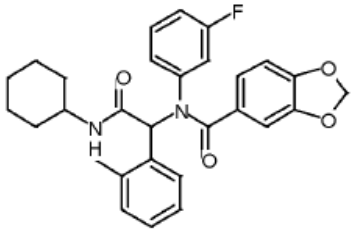
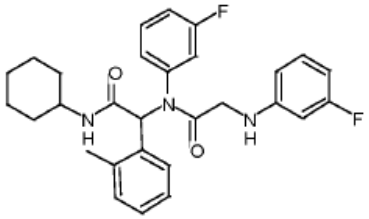
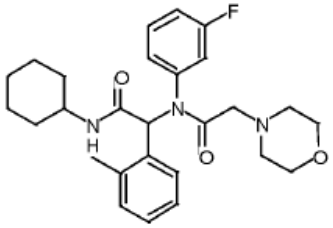
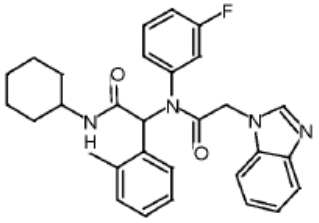
Comp N.º	Estrutura
117	
118	
119	

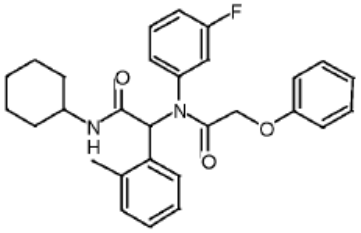
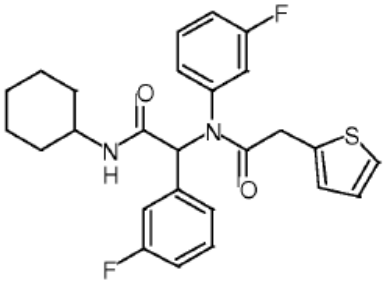
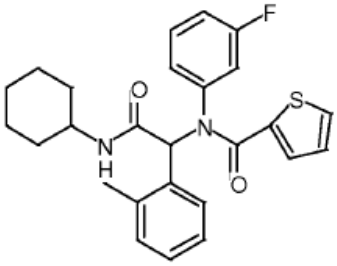
Comp N.º	Estrutura
120	
121	
122	

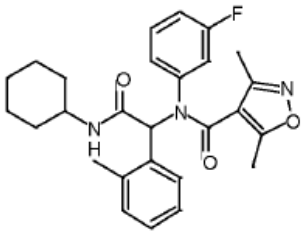
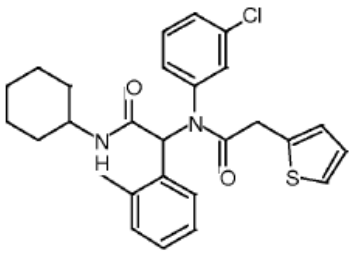
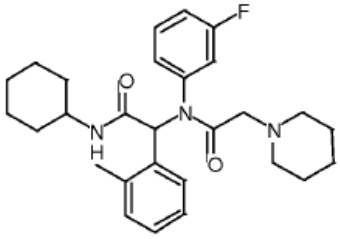
Comp N.º	Estrutura
123	
124	
125	

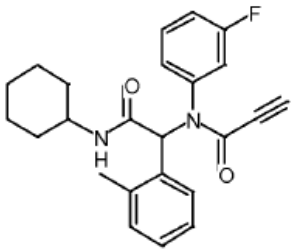
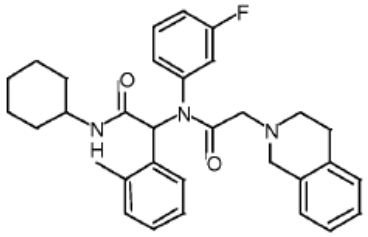
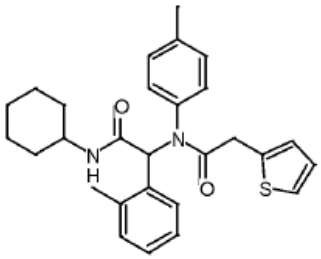
Comp N.º	Estrutura
126	
127	
128	

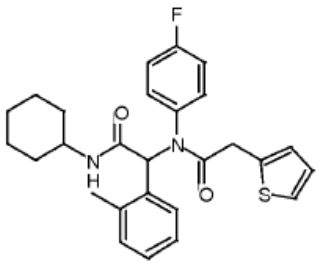
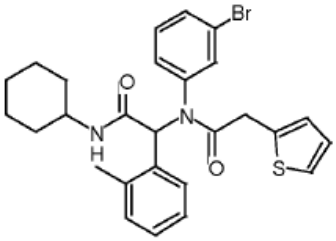
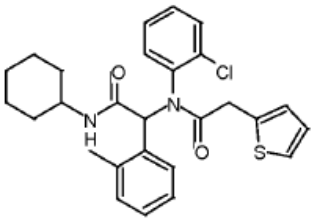
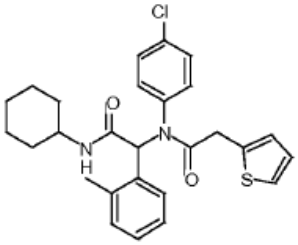
Comp N.º	Estrutura
129	
130	
131	

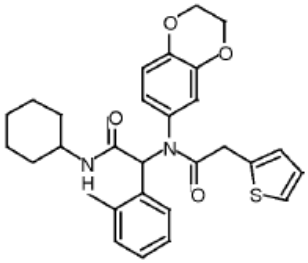
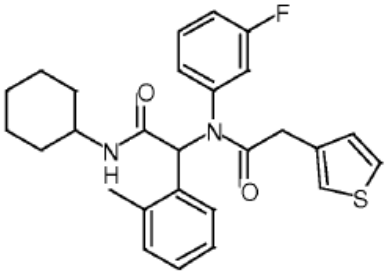
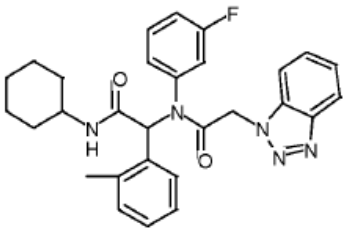
Comp N.º	Estrutura
132	
133	
134	
135	

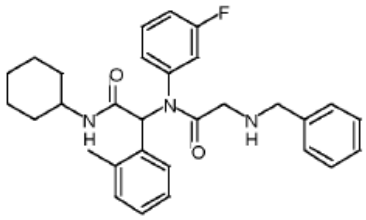
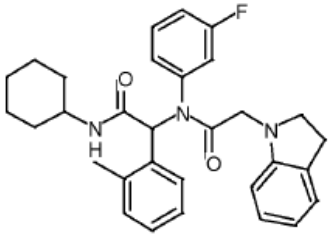
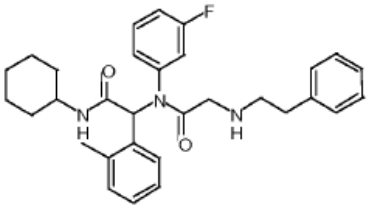
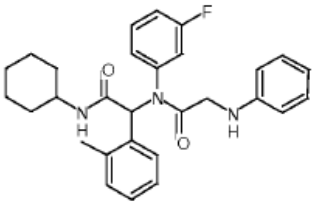
Comp N.º	Estrutura
136	
137	
138	

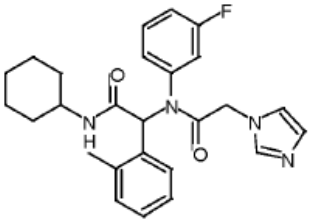
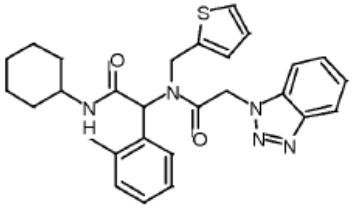
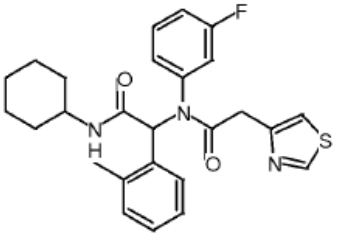
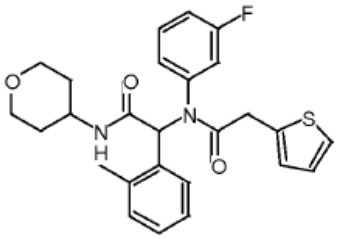
Comp N.º	Estrutura
139	
140	
141	

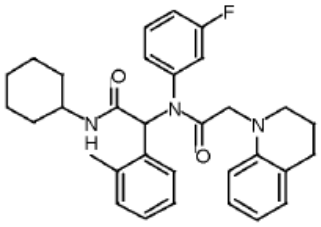
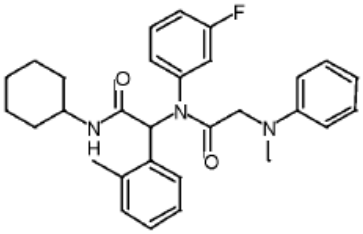
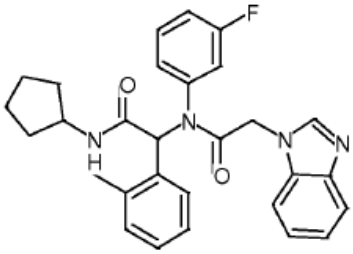
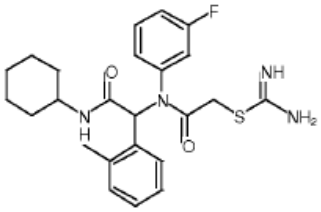
Comp N.º	Estrutura
142	
143	
144	

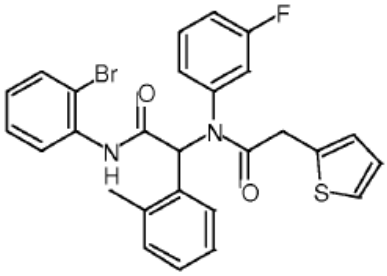
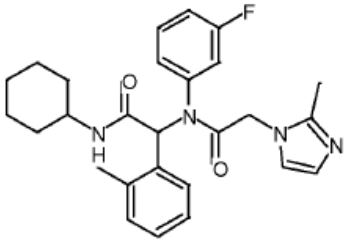
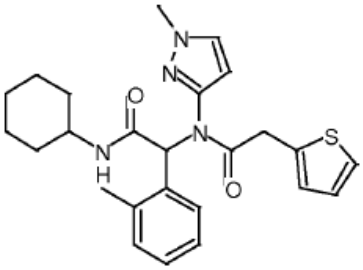
Comp N.º	Estrutura
145	
146	
147	
148	

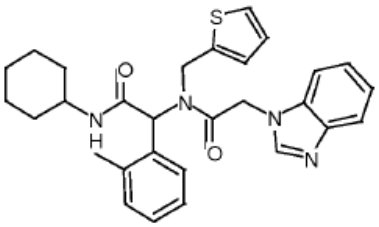
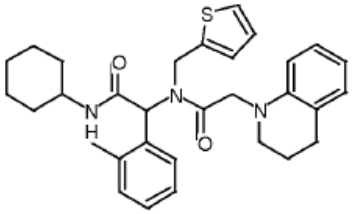
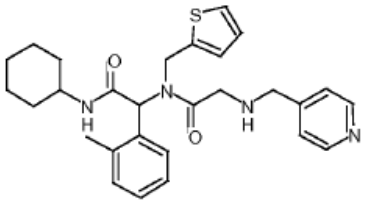
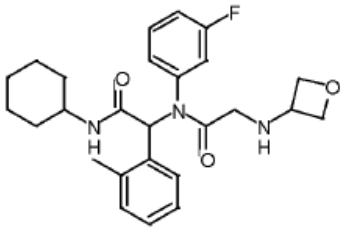
Comp N.º	Estrutura
149	
150	
151	

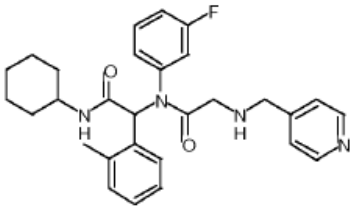
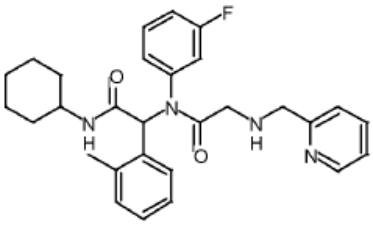
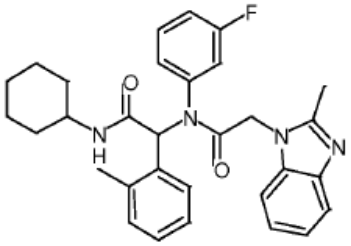
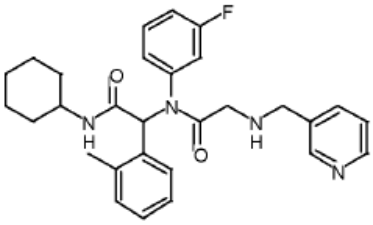
Comp N.º	Estrutura
152	
153	
154	
155	

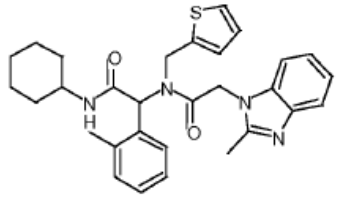
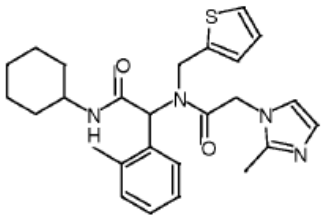
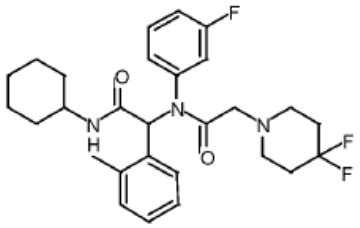
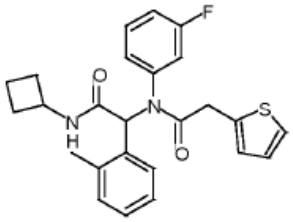
Comp N.º	Estrutura
156	
157	
158	
159	

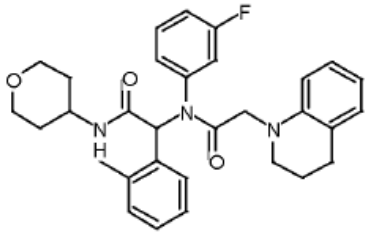
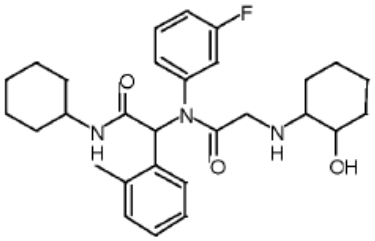
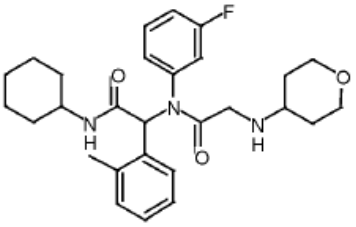
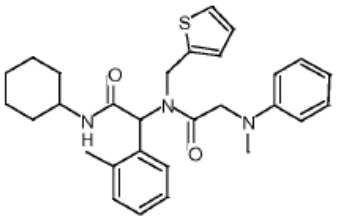
Comp N.°	Estrutura
160	
161	
162	
163	

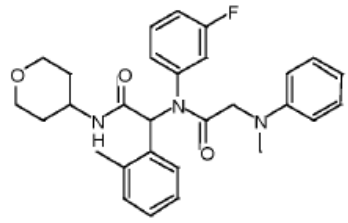
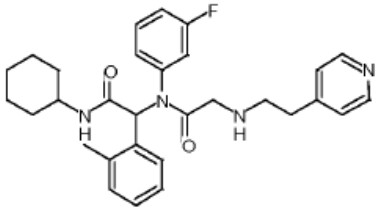
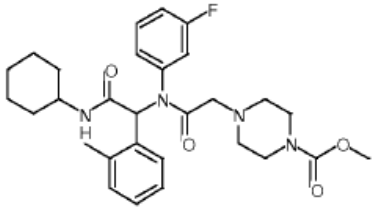
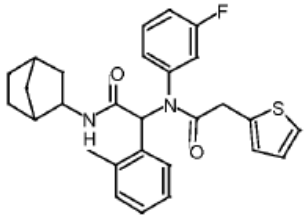
Comp N.°	Estrutura
164	
165	
166	

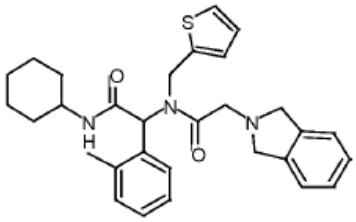
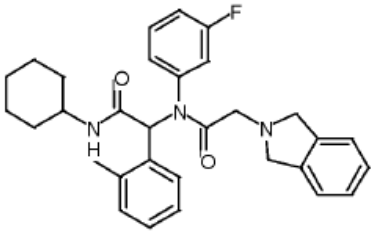
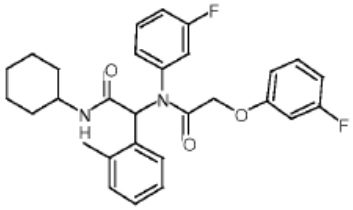
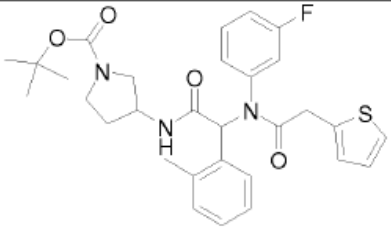
Comp N.º	Estrutura
167	
168	
169	
170	

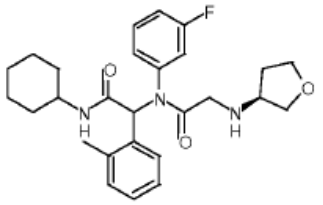
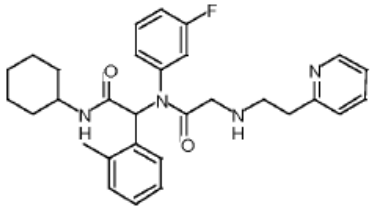
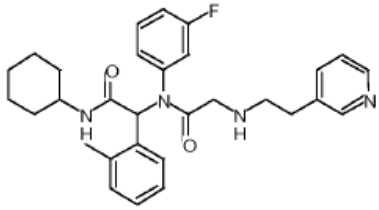
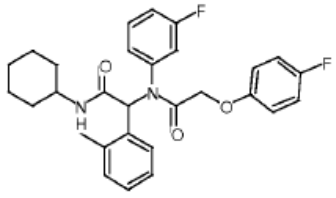
Comp N.º	Estrutura
171	
172	
173	
174	

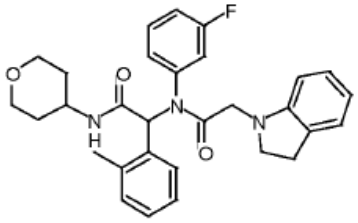
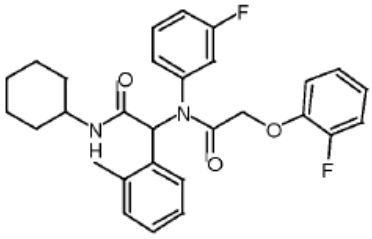
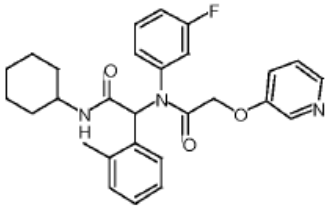
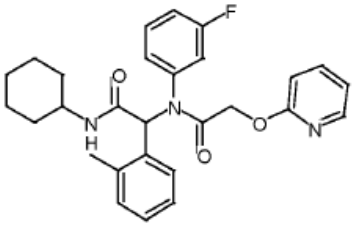
Comp N.º	Estrutura
175	
176	
177	
178	

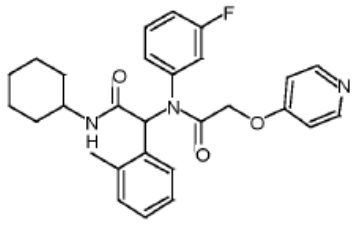
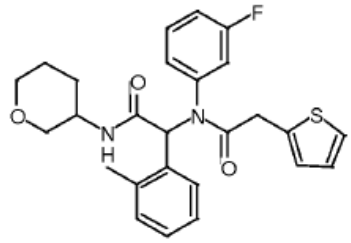
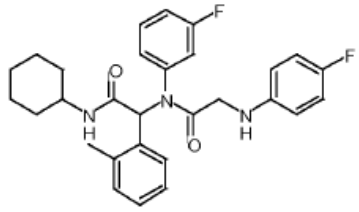
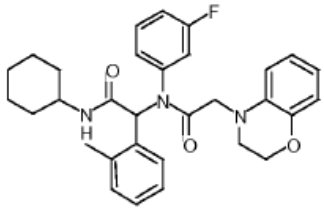
Comp N.º	Estrutura
179	
180	
181	
182	

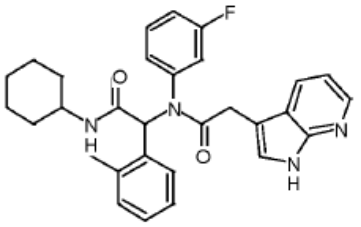
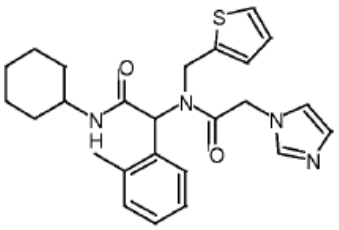
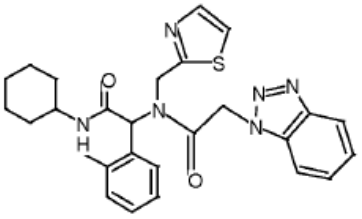
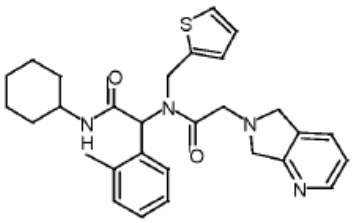
Comp N.º	Estrutura
183	
184	
185	
186	

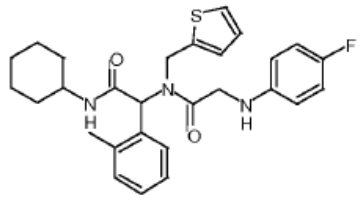
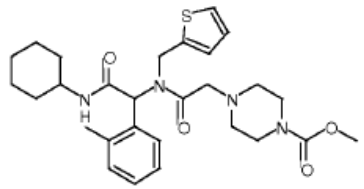
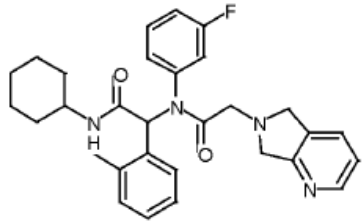
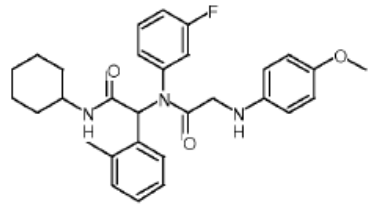
Comp N.º	Estrutura
187	
188	
189	
190	

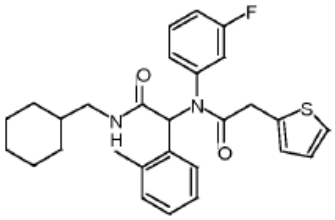
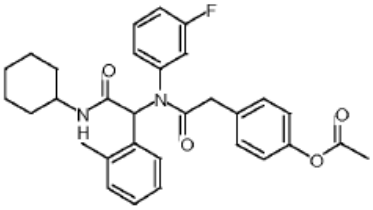
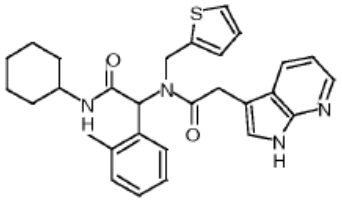
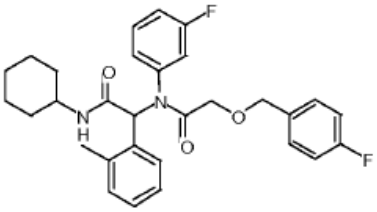
Comp N.º	Estrutura
191	
192	
193	
194	

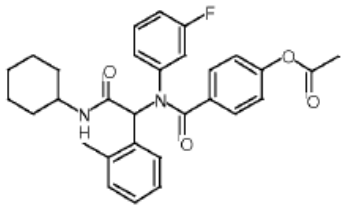
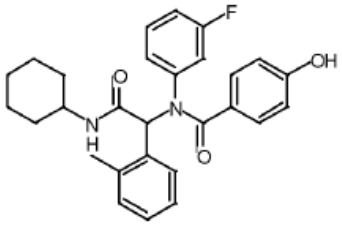
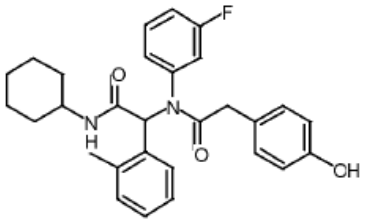
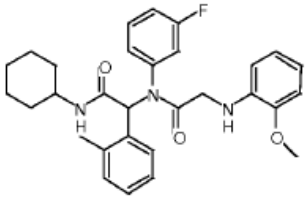
Comp N.º	Estrutura
195	
196	
197	
198	

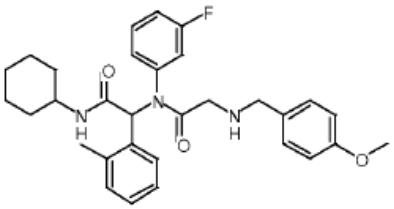
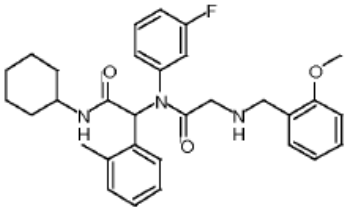
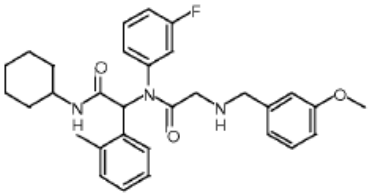
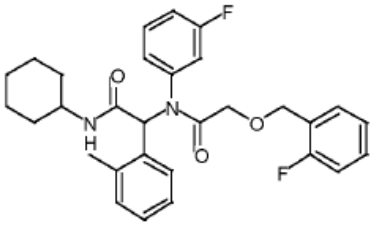
Comp N.º	Estrutura
199	
200	
201	
202	

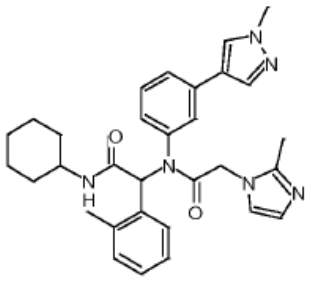
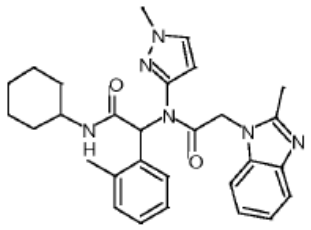
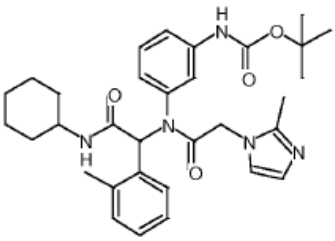
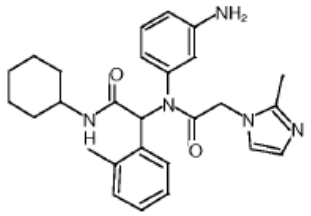
Comp N.º	Estrutura
203	
204	
205	
206	

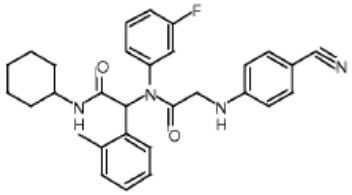
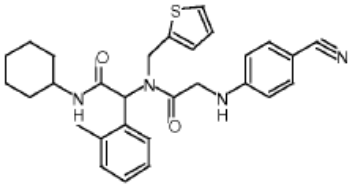
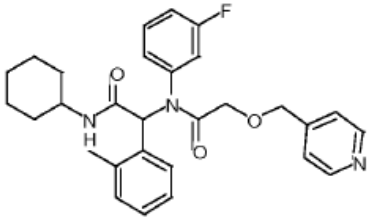
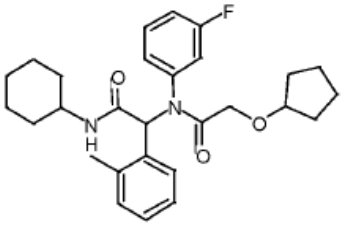
Comp N.°	Estrutura
207	
208	
209	
210	

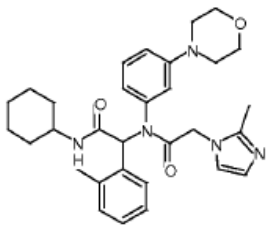
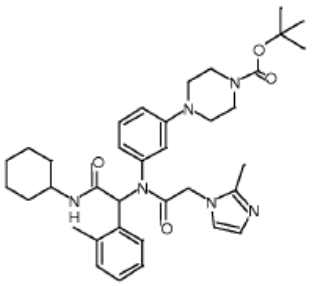
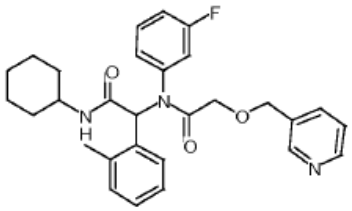
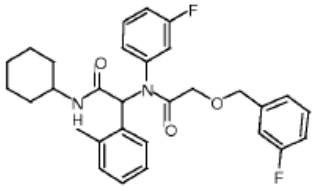
Comp N.°	Estrutura
211	
212	
213	
214	

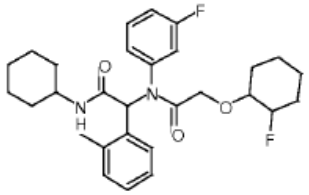
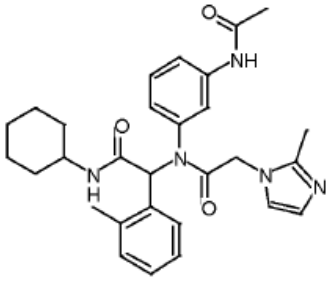
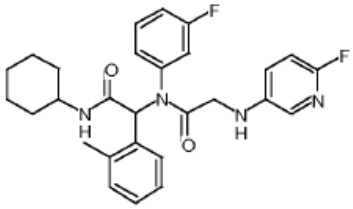
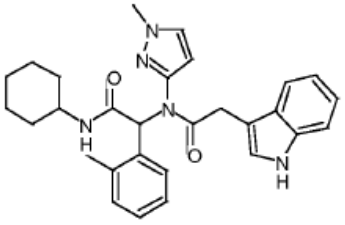
Comp N.º	Estrutura
215	
216	
217	
218	

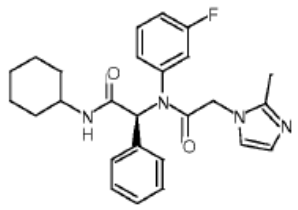
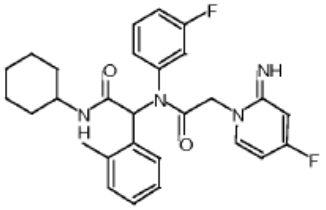
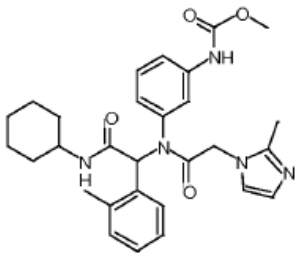
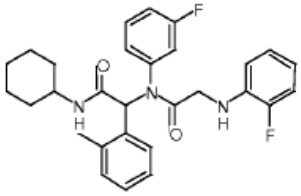
Comp N.º	Estrutura
219	
220	
221	
222	

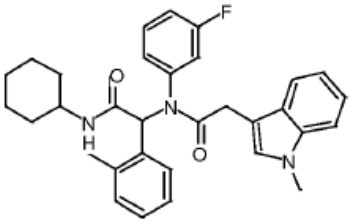
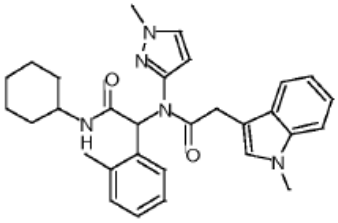
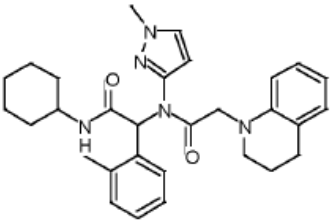
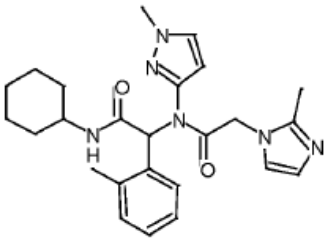
Comp N.º	Estrutura
223	
224	
225	
226	

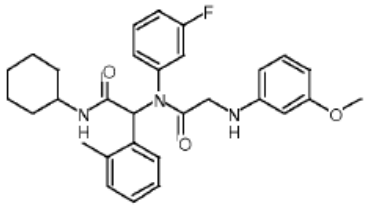
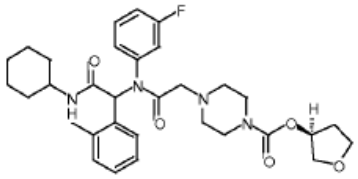
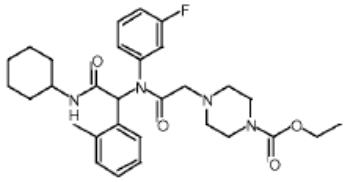
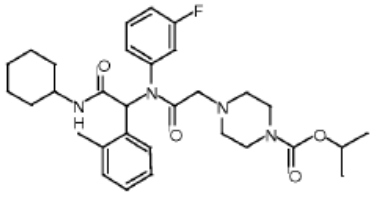
Comp N.º	Estrutura
227	
228	
229	
230	

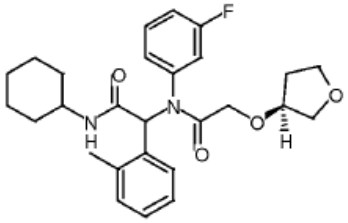
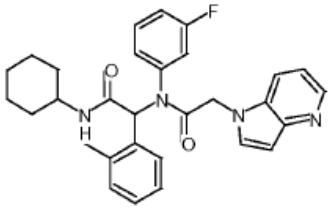
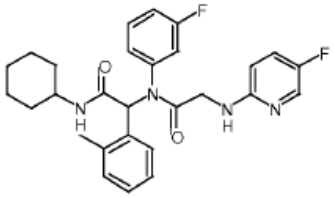
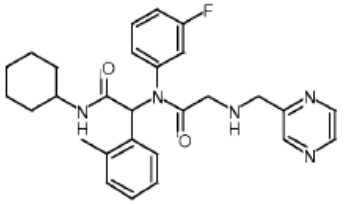
Comp N.º	Estrutura
231	
232	
233	
234	

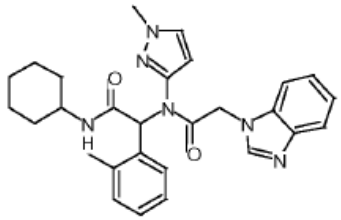
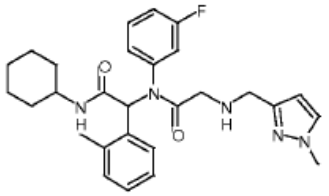
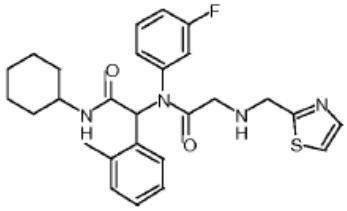
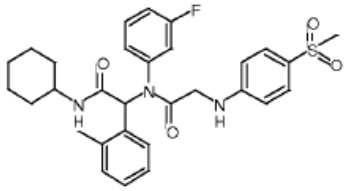
Comp N.º	Estrutura
235	
236	
237	
238	

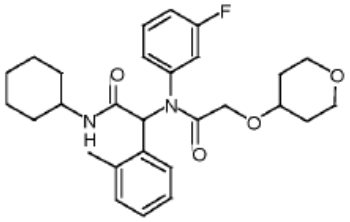
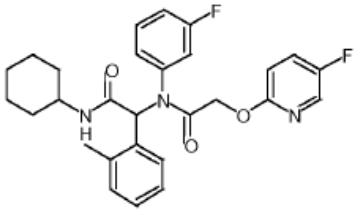
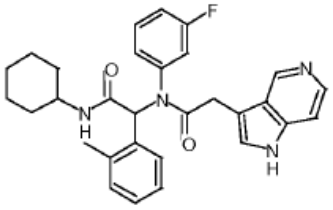
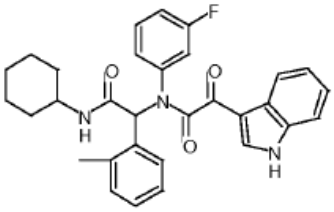
Comp N.º	Estrutura
239	
240	
241	
242	

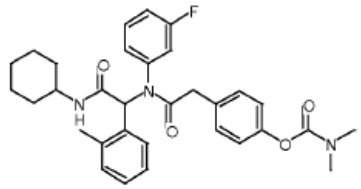
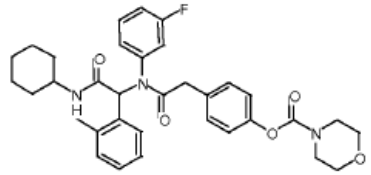
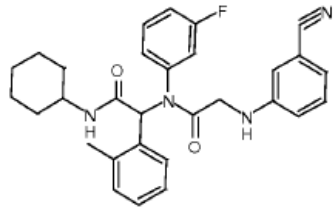
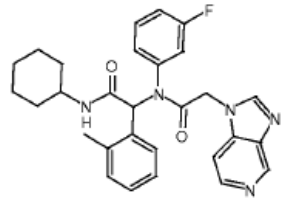
Comp N.º	Estrutura
243	
244	
245	
246	

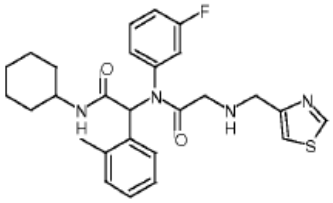
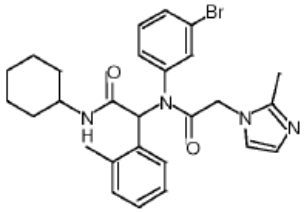
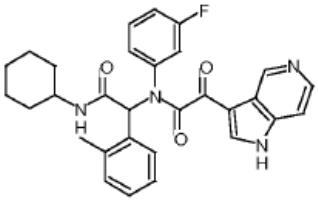
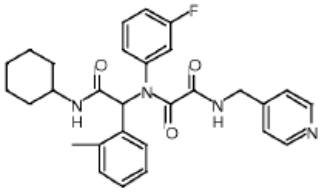
Comp N.º	Estrutura
247	
248	
249	
250	

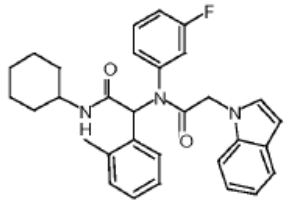
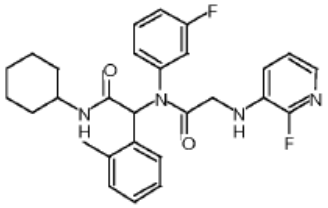
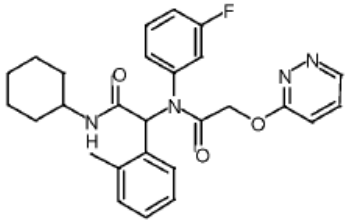
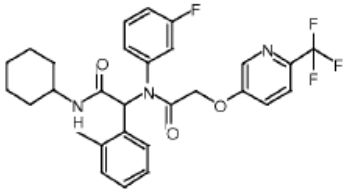
Comp N.º	Estrutura
251	
252	
253	
254	

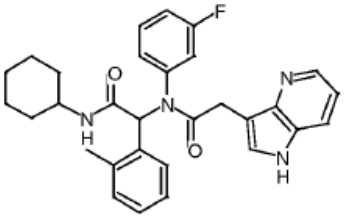
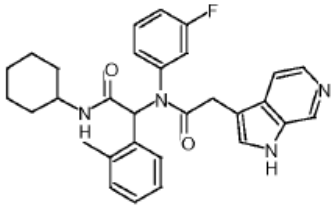
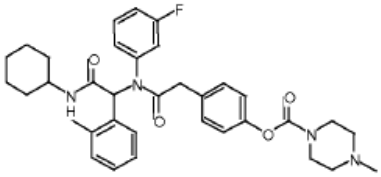
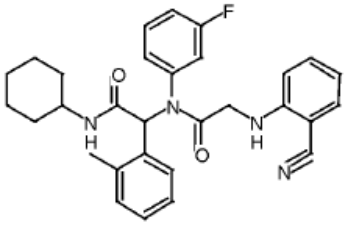
Comp N.º	Estrutura
255	
256	
257	
258	

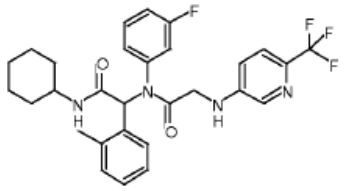
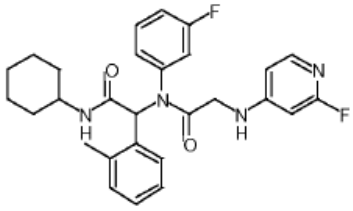
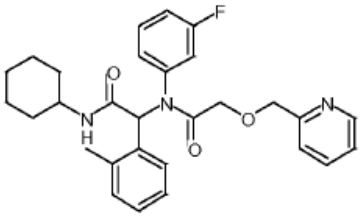
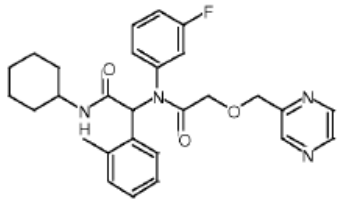
Comp N.º	Estrutura
259	
260	
261	
262	

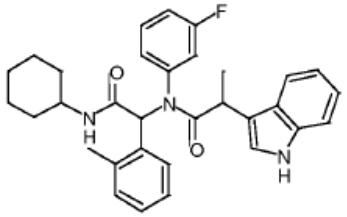
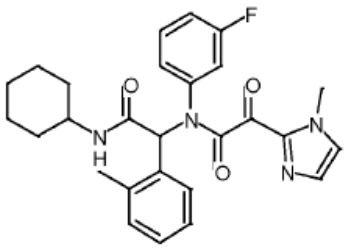
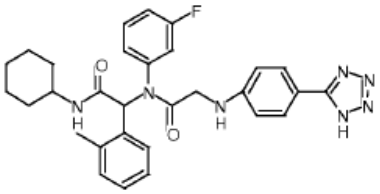
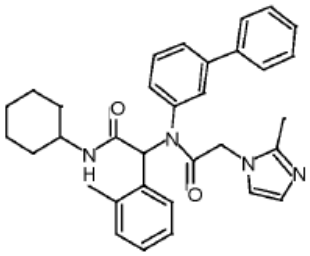
Comp N.º	Estrutura
263	
264	
265	
266	

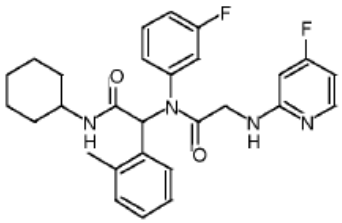
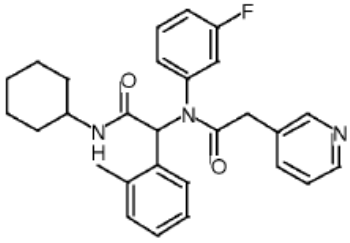
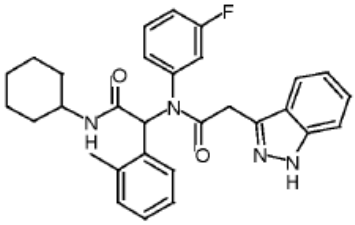
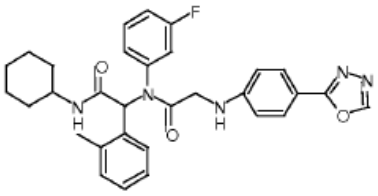
Comp N.º	Estrutura
267	
268	
269	
270	

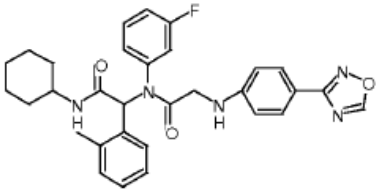
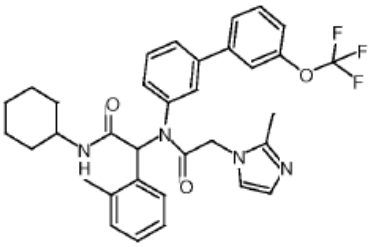
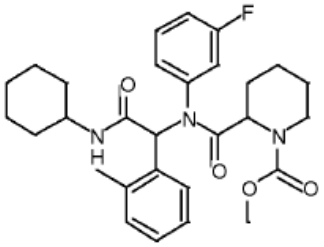
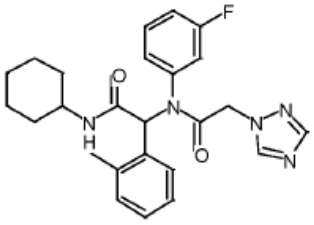
Comp N.º	Estrutura
271	
272	
273	
274	

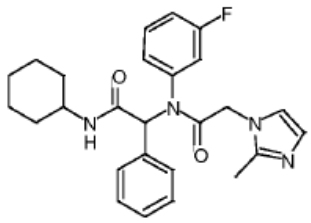
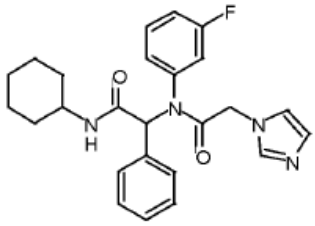
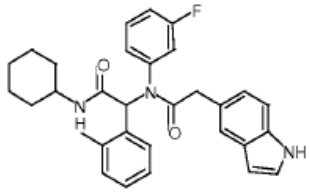
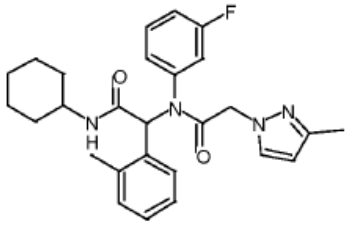
Comp N.º	Estrutura
275	
276	
277	
278	

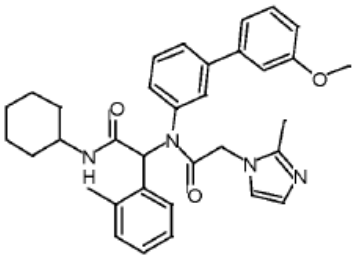
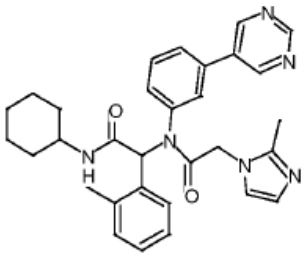
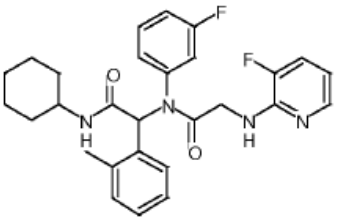
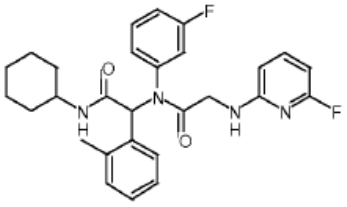
Comp N.º	Estrutura
279	
280	
281	
282	

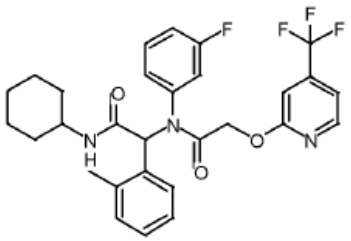
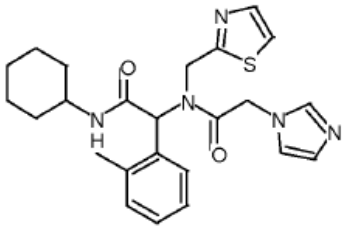
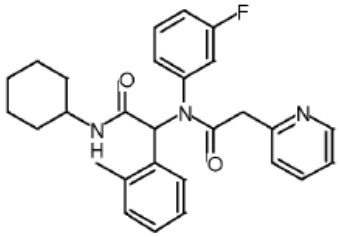
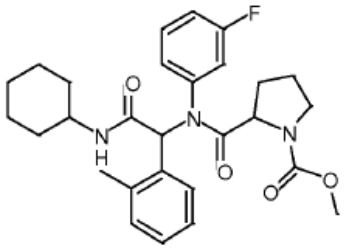
Comp N.º	Estrutura
283	
284	
285	
286	

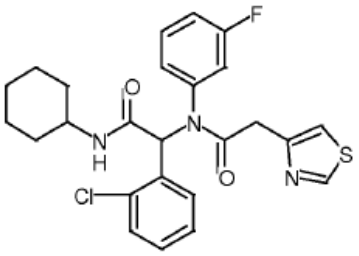
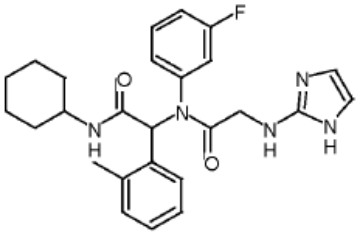
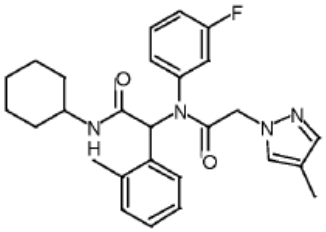
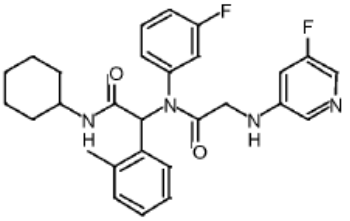
Comp N.º	Estrutura
287	
288	
289	
290	

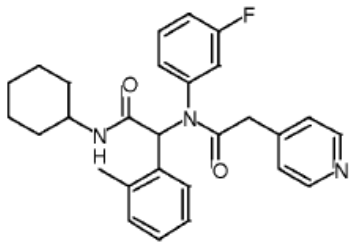
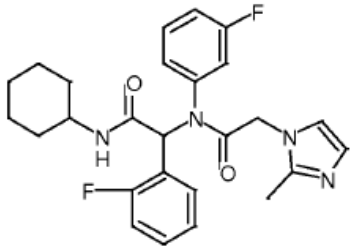
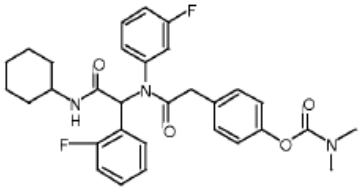
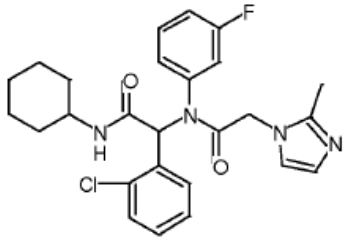
Comp N.º	Estrutura
291	
292	
293	
294	

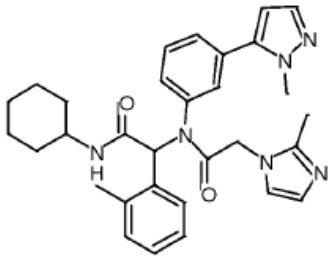
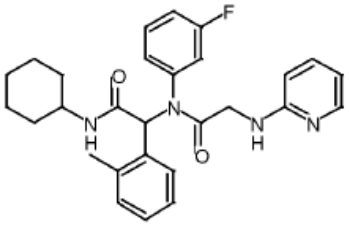
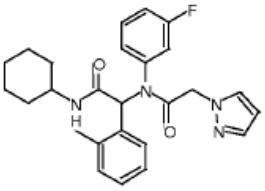
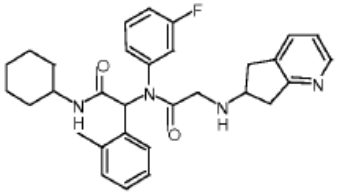
Comp N.º	Estrutura
295	
296	
297	
298	

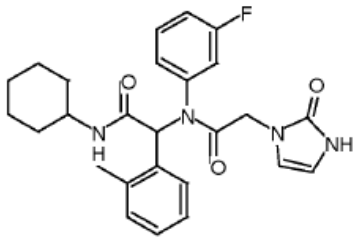
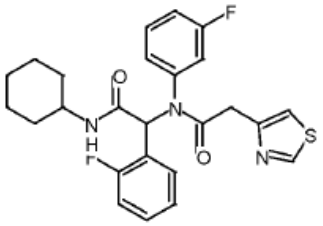
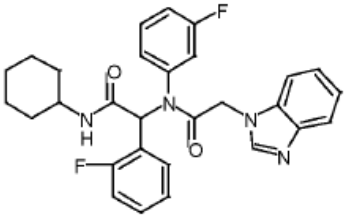
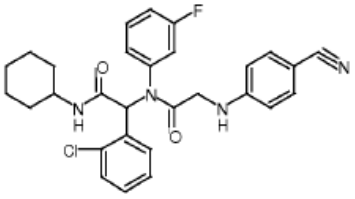
Comp N.º	Estrutura
299	
300	
301	
302	

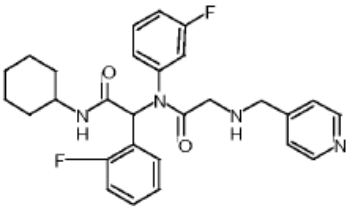
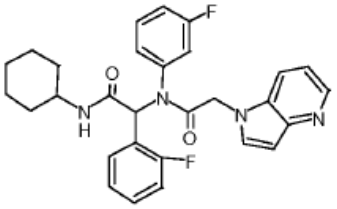
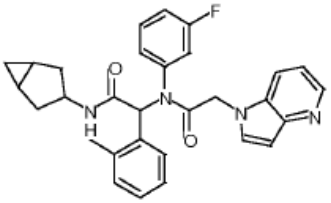
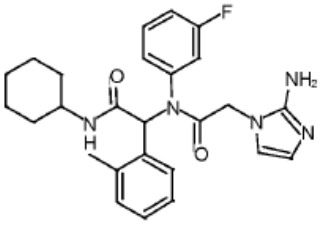
Comp N.º	Estrutura
303	
304	
305	
306	

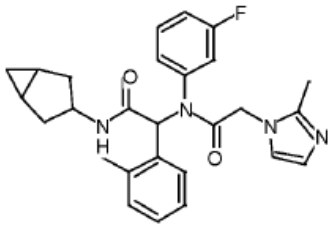
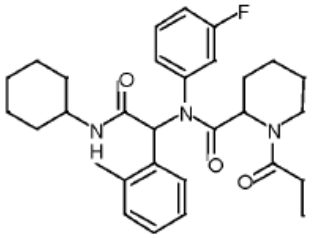
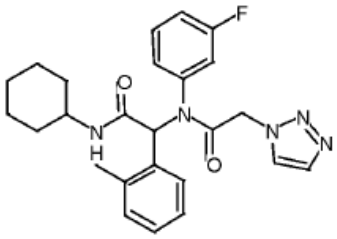
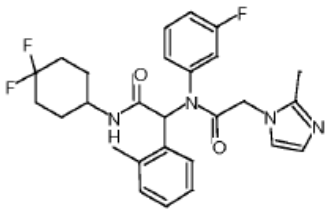
Comp N.º	Estrutura
307	
308	
309	
310	

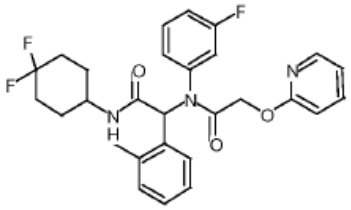
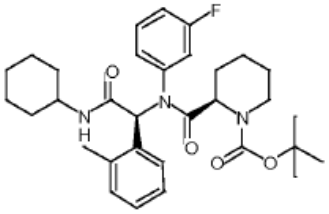
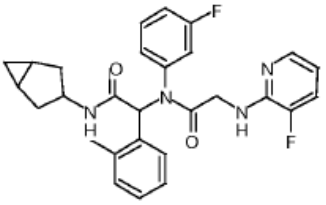
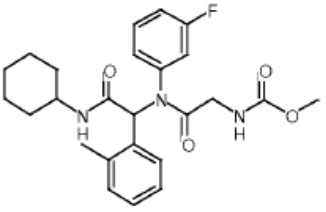
Comp N.º	Estrutura
311	
312	
313	
314	

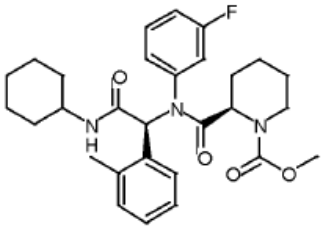
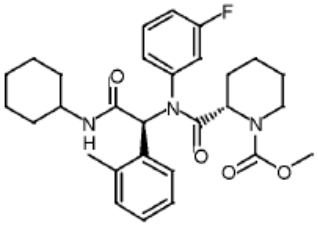
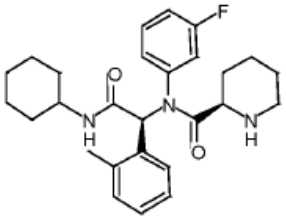
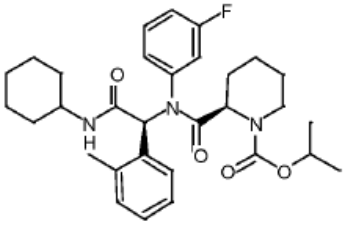
Comp N.º	Estrutura
315	
316	
317	
318	

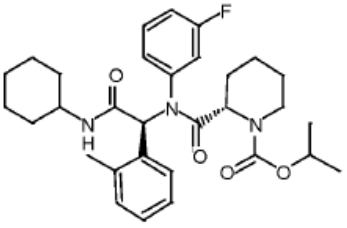
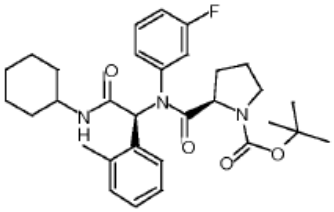
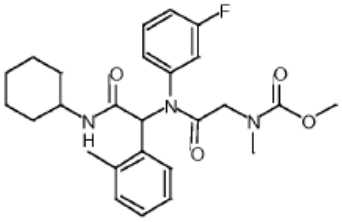
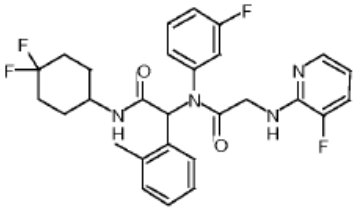
Comp N.º	Estrutura
319	
320	
321	
322	

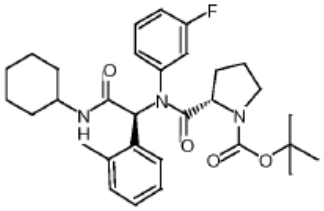
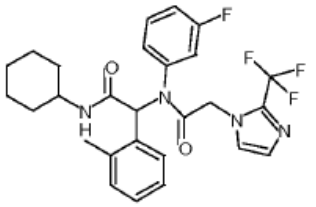
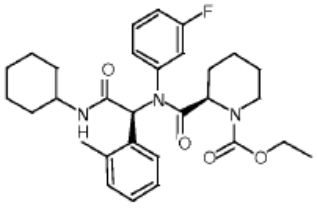
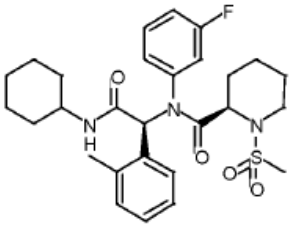
Comp N.º	Estrutura
323	
324	
325	
326	

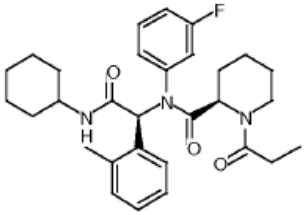
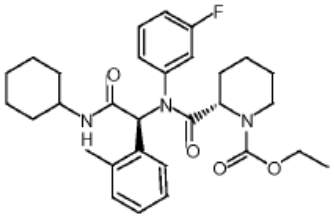
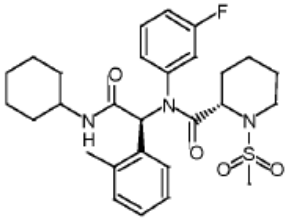
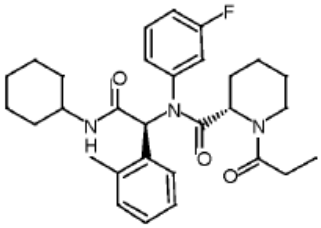
Comp N.º	Estrutura
327	
328	
329	
330	

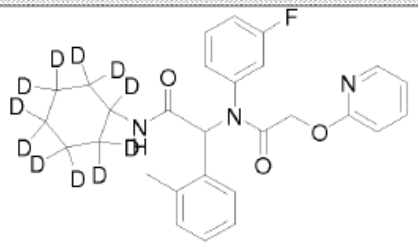
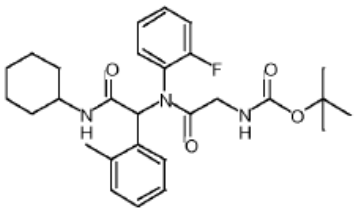
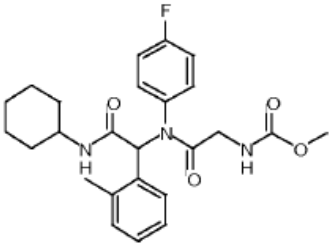
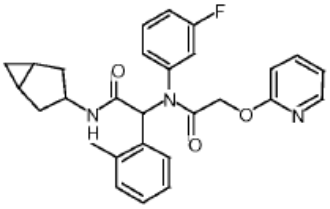
Comp N.º	Estrutura
331	
332	
333	
334	

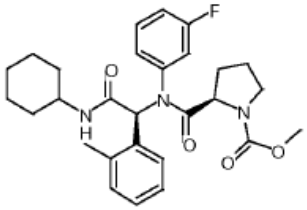
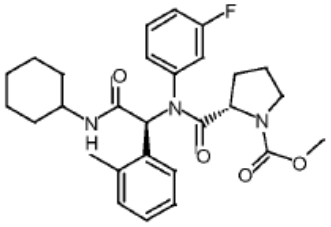
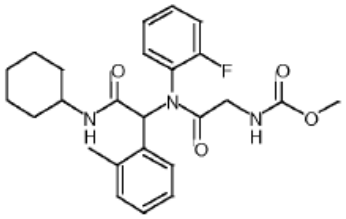
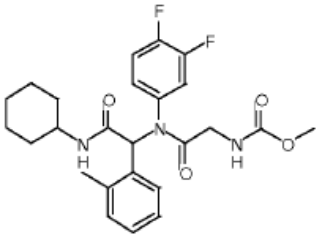
Comp N.º	Estrutura
335	
336	
337	
338	

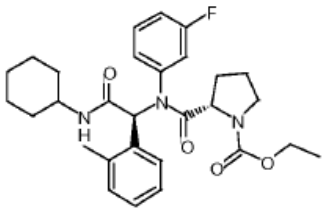
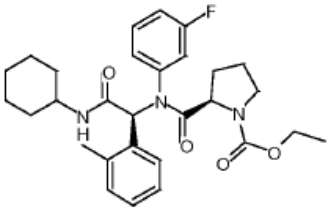
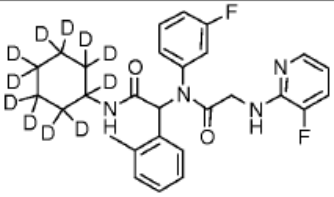
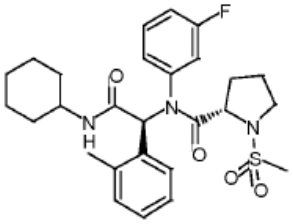
Comp N.º	Estrutura
339	
340	
341	
342	

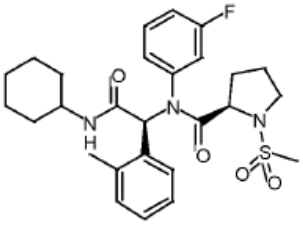
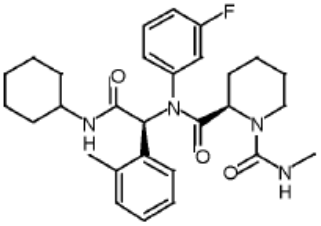
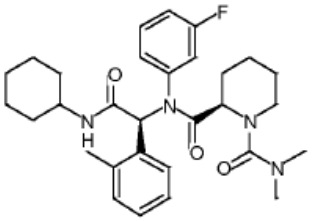
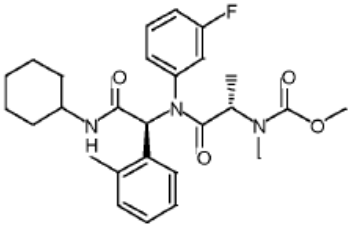
Comp N.º	Estrutura
343	
344	
345	
346	

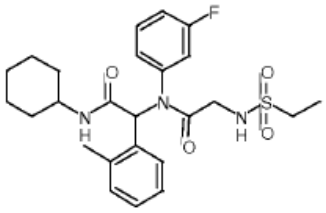
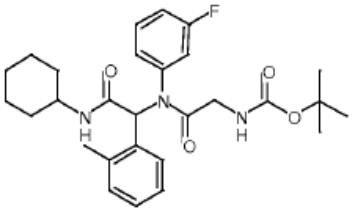
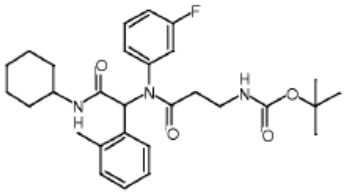
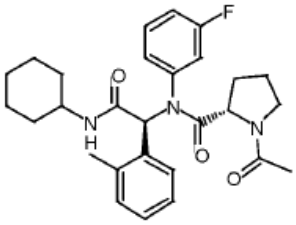
Comp N.º	Estrutura
347	
348	
349	
350	

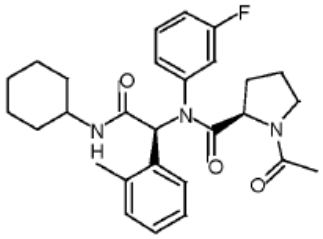
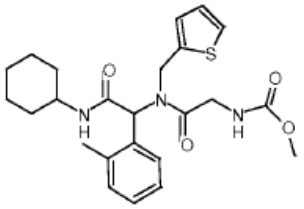
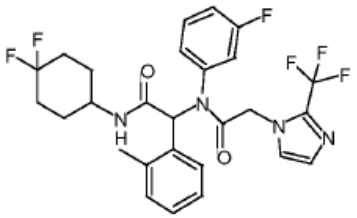
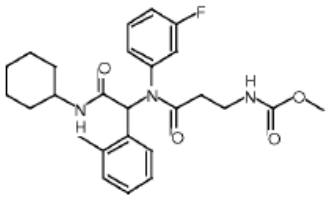
Comp N.º	Estrutura
351	
352	
353	
354	

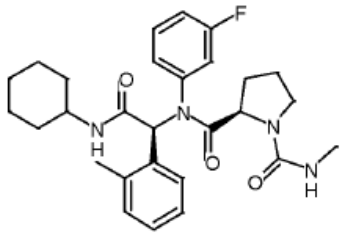
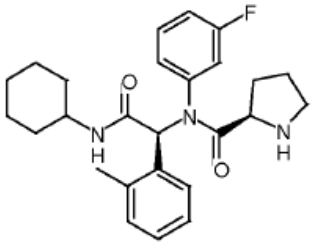
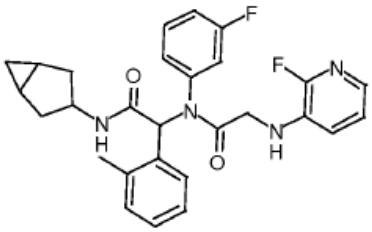
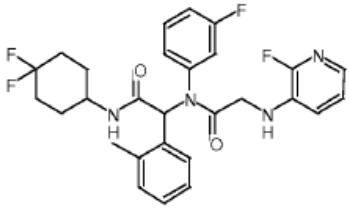
Comp N.º	Estrutura
355	
356	
357	
358	

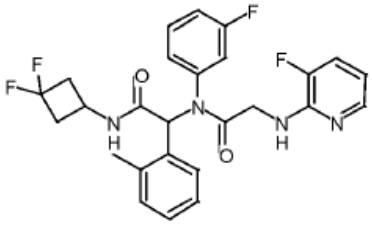
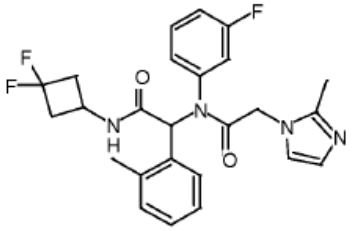
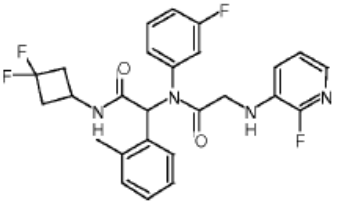
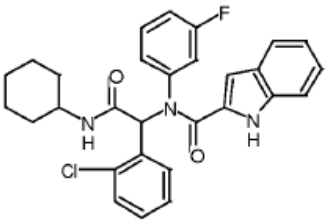
Comp N.º	Estrutura
359	
360	
361	
362	

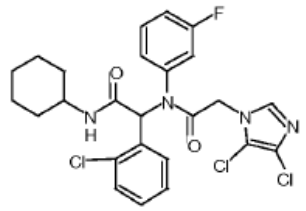
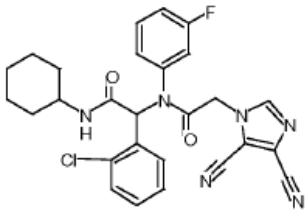
Comp N.º	Estrutura
363	
364	
365	
366	

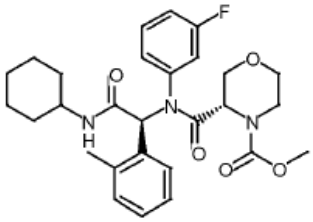
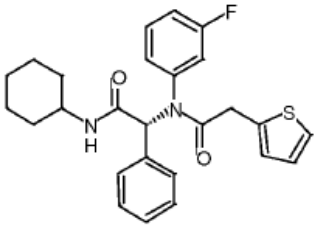
Comp N.º	Estrutura
367	
368	
369	
370	

Comp N.º	Estrutura
371	
372	
373	
374	

Comp N.º	Estrutura
375	
376	
377	
378	

Comp N.º	Estrutura
379	
380	
381	
382	

Comp N.º	Estrutura
383	
384	

Comp N.º	Estrutura
385	
386	

Em outra modalidade, o composto é selecionado de qualquer um dos Compostos de números 104, 126, 135, 140, 150, 155, 160, 161, 165, 173, 185, 186, 197, 198, 201, 202, 203, 210, 212, 213, 217, 218, 227, 228, 237, 240, 247, 253, 260, 265, 271, 272, 275, 276, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 297, 301, 306, 307, 311, 313, 314, 316, 320, 321, 322, 331, 334, 341, 344, 348, 351, 356, 359, 361, 366, 378, 381, e 385 da Tabela 2.

Os compostos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e ocorrer assim como racematos, misturas racêmicas, misturas escalêmicas e misturas diastereoméricas, bem como enantiômeros únicos ou estereoisômeros individuais que são substancialmente livres de outro enantiômero ou estereoisômero possível. O termo "substancialmente livre de outros estereoisômeros" como usado aqui significa uma preparação enriquecida em um composto tendo uma estereoquímica selecionada em um ou mais estereocentros selecionados por pelo menos cerca de 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%. O termo "enriquecido" significa que pelo menos o percentual designado de uma preparação é o composto com uma estereoquímica selecionada em um ou mais estereocentros selecionados. Os métodos de obtenção ou síntese de um enantiômero ou estereoisômero individual para um determinado composto são conhecidos na técnica e podem ser aplicados quanto possível para compostos finais ou materiais de partida ou intermediários.

Em uma modalidade, quando R^2 e R^9 são diferentes, o composto de Fórmula I é enriquecido por uma estrutura ou estruturas tendo uma estereoquímica selecionada no átomo de carbono que está ligado ao R^2 e R^9. Em uma modalidade, a estereoquímica selecionada no átomo de carbono é R. Em outra modalidade a estereoquímica selecionada no átomo de carbono é S. Por exemplo, o composto é enriquecido no estereoisômero específico por pelo menos cerca de 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%.

Os compostos de fórmula I também podem compreender uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode ser de qualquer forma isotópica, incluindo ^{1}H, ^{2}H (D ou deutério) e ^{3}H (T ou trítio); C pode ser de qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C, ^{13}C, e ^{14}C; O pode ser de qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O; e semelhantes.

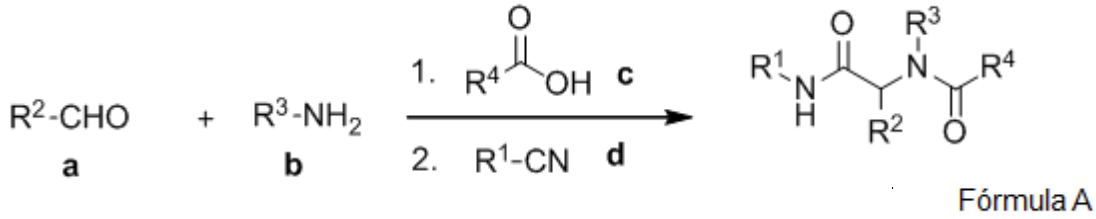
Salvo disposição contrária quando um composto revelado é chamado ou descrito por uma estrutura sem especificar a estereoquímica e tem um ou mais centros quirais, subentende-se esse representa todos os possíveis estereoisômeros do composto.

Os compostos desta invenção também podem ser representados em várias formas tautoméricas, nesses casos, a invenção expressamente inclui todas as formas tautoméricas dos compostos descritos aqui, mesmo que apenas uma única forma tautomérica possa ser representada (por exemplo, a alquilação de um sistema de anéis pode resultar na alquilação em vários locais, a invenção expressamente inclui todos os produtos dessa reação). Todas essas formas isoméricas desses compostos são expressamente incluídas na presente invenção. Todas as formas de cristal dos compostos aqui descritos são expressamente incluídas no presente invenção.

Determinados compostos da invenção estão disponíveis a partir de bibliotecas de compostos comerciais e/ou públicas, como os vendidos pela Evotec AG (Hamburgo, Alemanha) e suas afiliadas, Asinex Ltd (Moscou, Rússia) e suas afiliadas, e através do National Institute of Health. Outros compostos da invenção podem ser sintetizados pelo especialista na técnica comum usando métodos bem conhecidos na técnica, como por meio da química Ugi.

Por exemplo, compostos da invenção podem ser preparados de acordo com um ou mais dos seguintes esquemas gerais.

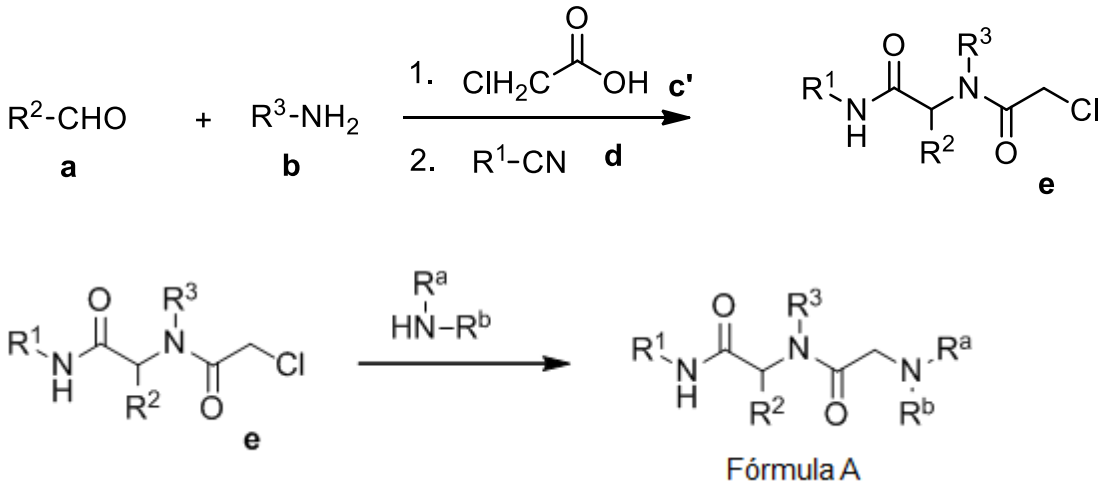
Esquema 1. Preparação dos Compostos de Fórmula A.



Fórmula A

Compostos de Fórmula A foram preparados reagindo o aldeído de R^2 (**a**) com uma amina de R^3 (**b**) em metanol. O ácido carboxílico de R^4 (**c**) e o ciano de R^1 (**d**) são então adicionados à mistura para produzir um composto da invenção (mais particularmente um composto de Fórmula I-b ou I-c). A forma de sal HCl do composto resultante foi preparada misturando o composto com HCl/Et_2O.

Esquema 2.

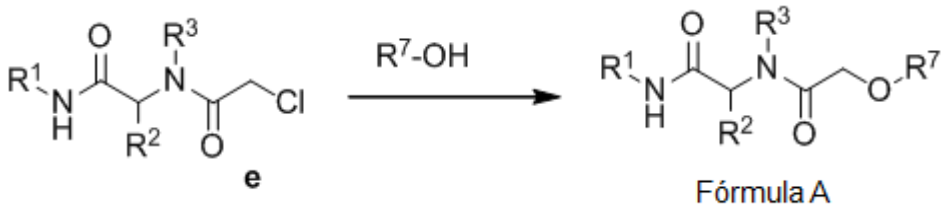


Fórmula A

Determinados compostos de Fórmula A compreendendo uma amina em R^4 também foram preparados a partir do cloroacetil **e** de acordo com o Esquema 2. Cloroacetil **e** foi sintetizado de acordo com Esquema 1, usando ácido 2-cloroacético (**c'**) no lugar do ácido carboxílico de R^4. Cloroacetil **e** foi então usado para produzir compostos da invenção contendo aminas secundárias e terciárias em R^4. No Esquema 2, R^a representa hidrogênio ou C_1-C_3 alquil; e R^b representa -R^6-R^7, como as variáveis são definidas para Fórmula A; ou R^a e R^b são tomados juntos para formar um heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído.

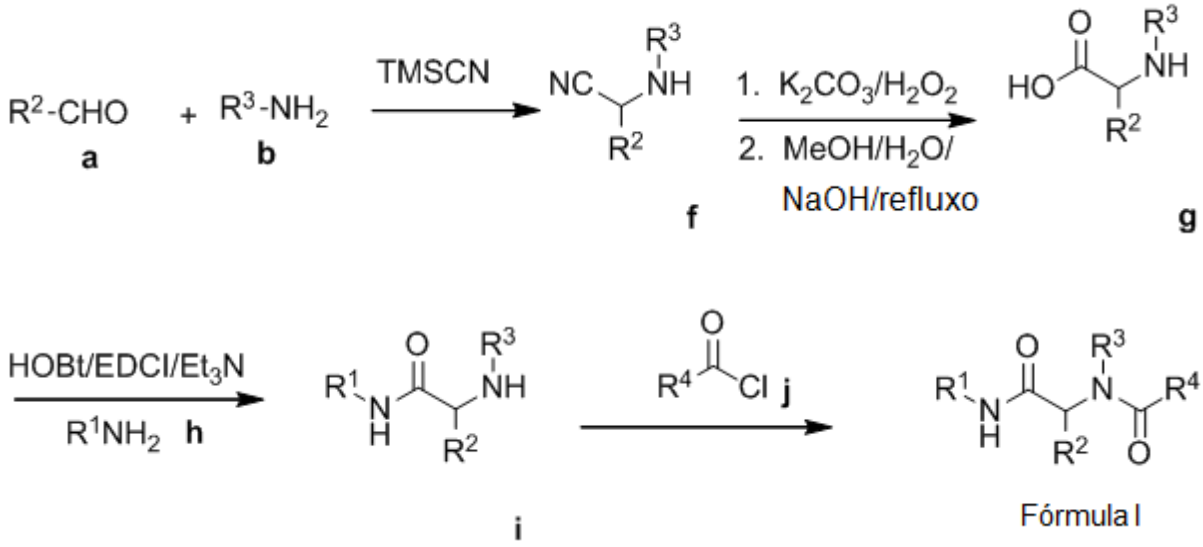
A reação entre cloroacetil **e** e a amina pode ser alcançada sob algumas condições diferentes: a) na presença de Et_3N em DCM e TBAI; b) sob refluxo na presença de Et_3N em tolueno sob uma atmosfera de N_2; c) na presença de NaI em acetona e aquecimento moderado (e.g., 70°C); ou d) na presença de Et_3N em DMF.

Esquema 3



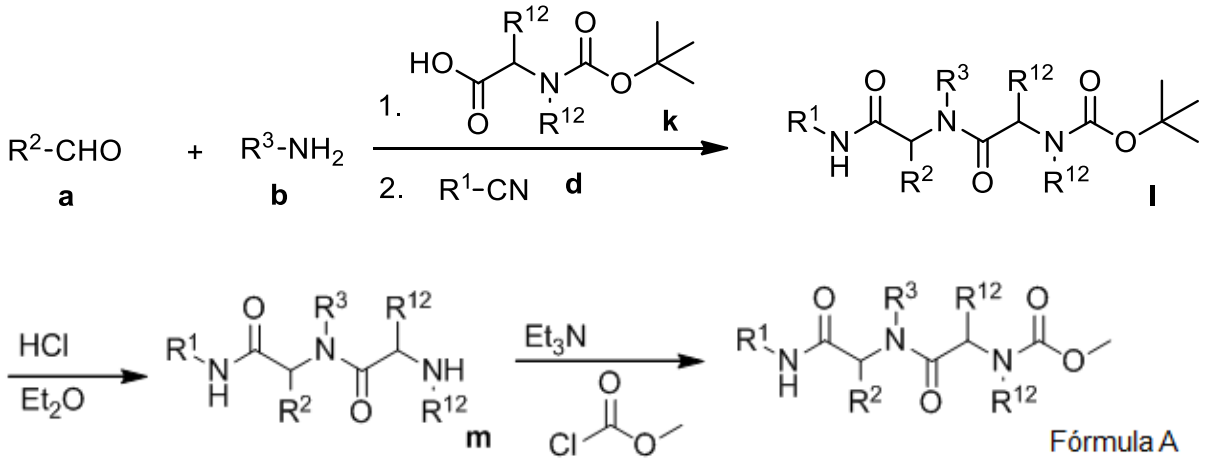
Determinados compostos de Fórmula A em que R^1 é $-CH_2-O-R^7$ foram preparados a partir de cloroacetil **e** e o hidroxil R^7 apropriado. Essa reação pode ser realizada na presença de KOH e DMSO, ou na presença de K_2CO_3 em MeCN, aquecida a 40°C.

Esquema 4



Determinados compostos da invenção são produzidos de acordo com Esquema 4. O aldeído de R^2 (**a**) é combinado com a amina de R^3 (**b**) na presença de TMSCN para produzir a cianometilamina **f**. A fração ciano é covertida para o ácido carboxílico correspondente **g** pela reação com K_2CO_3 e H_2O_2, seguido por refluxo em NaOH e MeOH aquoso. A amina R^1 (**h**) é então reagida com **g** na presença de HOBt/EDCI/Et_3N em DCM para produzir **i**, que é então reagido com um derivado de clorocarbonil de R^4 para produzir um composto da invenção.

Esquema 5



Determinados compostos da invenção onde R^4 é -C(R^{11})-N(R^{11})-O-CH_3 ou 1-metiloxicarbonilpirrolidin-2-il são produzidos de acordo com Esquema 5. No Esquema 5, cada R^{12} é independentemente hidrogênio ou metil, ou dois R^{12} adjacentes são tomados juntos com os átomos de carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente ligados para formar um anel de pirrolidina ou piperidina. No Esquema 5, derivados **l** de t-butil é formado de acordo com Esquema 1, usando ácido carboxílico **k** no lugar de ácido carboxílico de R^4 (**c**). O tratamento de **l** com ácido produz amina **m**, que é convertida para o composto de Fórmula A por tratamento com metil cloroformato.

Os compostos produzidos por qualquer um dos esquemas gerais acima definidos podem ser modificados (por exemplo, através da adição de substituintes aos anéis, etc.) para produzir compostos adicionais da invenção. As abordagens e compostos específicos mostrados acima não pretendem ser limitantes. As estruturas químicas nos esquemas aqui descrevem variáveis que são aqui definidas proporcionalmente com definições de grupo químicos (frações, átomos, etc.) da posição correspondente na fórmula do composto aqui, identificados com o mesmo nome de variável (ou seja, R^1, R^2, R^3, etc.) ou não. A adequação de um grupo químico em uma estrutura do composto para uso na síntese de outro composto encontra-se no conhecimento de um especialista na técnica.

Métodos adicionais de sintetizar compostos de Fórmula A e seus precursores sintéticos, incluindo aqueles dentro de rotas não explicitamente mostradas nos esquemas aqui, ficam na capacidade química de especialistas na técnica, bem como estabelecidos nos exemplos específicos. Transformações químicas sintéticas e metodologias de proteção de grupo (proteção e desproteção) úteis para sintetizar os compostos aplicáveis são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, as descritas em Larock R, *Comprehensive*

Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e Paquette, L, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e edições subsequentes dos mesmos.

Combinações de substituintes e variáveis vislumbradas por esta invenção são apenas aquelas que resultam na formação de compostos estáveis.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manipular um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são discutidos em Berge *et al*., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Por exemplo, se o composto é aniônico ou possui um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser $–COO^-$), então o sal pode ser formado por um cátion apropriado. Exemplos de cátions inorgânicos apropriado incluem, entre outros, íons de metais alcalinos, como Na^+ e K^+, cátions alcalinos terrosos como Ca^{2+} e Mg^{2+}e outros cátions como Al^{3+}. Exemplos de cátions orgânicos apropriados incluem, entre outros, íons amônio (isto é, NH_4^+) e íons de amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+, NH_2R^{2+}, NHR^{3+}, NR^{4+}). Exemplos de alguns íons de amônio substituído apropriados são os derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, bem como aminoácidos, como lisina e arginina. Um exemplo de um íon de amônio quaternário comum é $N(CH_3)_4^+$.

Se o composto é catiônico, ou tem um grupo funcional que pode ser catiônico (por exemplo, $-NH_2$ pode ser - NH_3^+), então um sal pode ser formado com um ânion apropriado. Exemplos de ânions inorgânicos apropriados incluem, entre outros, os derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico e fósforo.

Exemplos de ânions orgânicos apropriados incluem, entre outros, os derivados dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforossulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, glicoheptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, lático, lactobiônico, láurico, maleico, málico, metanossulfônico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fenilssulfônico,

propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenossulfônico e valérico. Exemplos de ânions orgânicos poliméricos apropriados incluem, entre outros, os derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboximetil celulose.

Salvo disposição contrária, uma referência a um composto particular inclui também formas de sal dos mesmos.

Composições e vias de administração

Os compostos utilizados nos métodos aqui descritos podem ser formulados junto com um carreador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável em composições farmaceuticamente aceitáveis antes de serem administradas a um sujeito. Em outra modalidade, essas composições farmaceuticamente aceitáveis ainda compreendem agentes terapêuticos adicionais em quantidades eficazes para conseguir uma modulação da doença ou sintomas da doença, incluindo aqueles aqui descritos.

O termo "carreador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável" refere-se a um carreador ou adjuvante que pode ser administrado a um sujeito, juntamente com um composto desta invenção, e que não destrói a atividade farmacológica do mesmo e é atóxico quando administrado em doses suficientes para liberar uma quantidade terapêutica do composto.

Carreadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, entre outros, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de liberação de drogas auto-emulsificantes (SEDDS) como succinato de d-α-tocoferol polietilenoglicol 1000, surfactantes utilizados nas formas de dosagem farmacêuticas como Tweens ou outras matrizes de liberação poliméricas semelhantes, proteínas do soro, como a albumina de soro humano, substâncias tamponantes como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerida dos ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, como o sulfato de protamina, fosfato dissódico de hidrogênio, fosfato potássico de hidrogênio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, Trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno-bloco, polietileno glicol e gordura de lã. Ciclodextrinas como α, β e γ-ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados como hidroxialquilciclodextrins, incluindo 2- e 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, ou outros derivados de solubilizados

também podem ser usados vantajosamente para melhorar a liberação de compostos de fórmula aqui descritos.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por via oral, por via parenteral, por pulverização de inalação, por via tópica, por via retal, por via nasal, por via bucal, por via vaginal ou através de um reservatório implantado, preferencialmente por administração oral ou administração por injeção. As composições farmacêuticas desta invenção podem conter quaisquer carreadores, adjuvantes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis convencionais atóxicos. Em alguns casos, o pH da formulação pode ser ajustado com ácidos, bases ou tampões farmaceuticamente aceitáveis para melhorar a estabilidade do composto formulado ou sua forma de liberação. O termo parenteral como usado aqui inclui técnicas de injeção ou infusão subcutâneas, intracutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-arteriais, intrassinoviais, intraesternais, intratecais, intralesionais e intracranianas.

As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma preparação estéril injetável, por exemplo, como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas usando agentes umectantes ou de dispersão apropriados (como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação estéril injetável pode também ser uma solução ou suspensão estéril injetável em um diluente ou solvente não tóxico aceitável por via parenteral, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os solventes e veículos aceitáveis, que podem ser empregados são o manitol, água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, como o ácido oleico e seus derivados glicerídeos são úteis na preparação de injetáveis, assim como óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, como o azeite ou óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões de óleo também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, ou carboximetil celulose ou agentes de dispersão semelhantes que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis como emulsões e suspensões. Outros surfactantes usados comumente como Tweens ou Spans e/ou outros agentes de emulsão ou potencializadores de biodisponibilidade semelhantes que são comumente usados na

fabricação de sólidos, líquidos ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis ou outras formas de dosagem também podem ser utilizadas para fins de formulação.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por via oral em qualquer forma de dosagem aceitável por via oral, incluindo, entre outras, cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões, dispersões e soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, carreadores que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como o estearato de magnésio, também normalmente são adicionados. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas e/ou emulsões são administrados por via oral, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa é combinado com agentes de emulsão e/ou de suspensão. Se desejado, certos edulcorantes e/ou flavorizantes e/ou agentes corantes podem ser adicionadas.

As composições farmacêuticas desta invenção também podem ser administradas sob a forma de supositórios para administração retal. Estas composições podem ser preparadas misturando um composto desta invenção com um excipiente não irritante apropriado que é sólido em temperatura ambiente mas líquido na temperatura retal e portanto derreterá no reto para liberar os componentes ativos. Esses materiais incluem, entre outros, manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

A administração tópica das composições farmacêuticas da presente invenção é útil quando o tratamento desejado envolve áreas ou órgãos prontamente acessíveis por aplicação tópica. Para aplicação tópica sobre a pele, a composição farmacêutica deve ser formulada com uma pomada apropriada contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um carreador. Carreadores para a administração tópica dos compostos desta invenção incluem, entre outros, óleo mineral, petróleo líquido, petróleo branco, propileno glicol, composto polioxietileno polioxipropileno, emulsão de cera e água. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser formulada com uma loção ou creme apropriado contendo o composto ativo suspenso ou dissolvido em um carreador com agentes de emulsão apropriados. Carreadores apropriados incluem, entre outros, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de ésteres de cetil, cetearil álcool, 2-octildodecanol, benzil álcool e água. As composições farmacêuticas desta invenção também podem ser aplicadas por via tópica para o trato intestinal inferior por formulação de supositório retal ou em um formulação de enema apropriada. Adesivos transdérmicos tópicos também estão incluídos na presente invenção.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Essas composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidos de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em soro fisiológico, empregando benzil álcool ou outros conservantes apropriados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorcarbonos, e/ou outros agentes de dispersão ou solubilização conhecidos na técnica. Quando as composições da presente invenção compreendem uma combinação de um composto de fórmula aqui descrita e um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais, o composto e o agente adicional devem estar presentes em níveis de dosagem de entre cerca de 1 a 100%, e mais preferencialmente entre cerca de 5 a 95% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia. Os agentes adicionais podem ser administrados separadamente, como parte de um regime de dose múltipla do composto desta invenção. Como alternativa, esses agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única, misturado com o composto desta invenção em uma única composição.

Os compostos aqui descritos podem, por exemplo, ser administrados por injeção, por via intravenosa, por via intra-arterial, por via subdérmica, por via intraperitoneal, por via intramuscular ou por via subcutânea; ou por via oral, por via bucal, por via nasal, por via transmucosal, por via tópica, em uma preparação oftálmica, ou por inalação, com uma dosagem que varia de cerca de 0,5 para cerca de 100 mg/kg de peso corporal, dosagem alternativa entre 1 mg e 1000 mg/dose, a cada 4 a 120 horas, ou de acordo com os requisitos da droga particular. Os métodos aqui contemplam a administração de uma quantidade eficaz do composto ou composição do composto para obter o efeito desejado ou declarado. Normalmente, as composições farmacêuticas desta invenção serão administradas de cerca de 1 a cerca de 6 vezes por dia ou, alternativamente, como uma infusão contínua. Essa administração pode ser usada como uma terapia aguda ou crônica. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material carreador para produzir, uma forma de dosagem única irá variar dependendo do paciente tratado e o modo particular de administração. Uma típica preparação conterá de cerca de 5% a cerca de 95% do composto ativo (p/p). Como alternativa, essas preparações contêm cerca de 20% a cerca de 80% de composto ativo.

Doses mais baixas ou mais altas do que as mencionadas acima podem ser necessárias. Regimes de tratamento e dosagens específicas para qualquer sujeito particular dependerá de vários fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a

idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a gravidade e curso da doença, condição ou sintomas, a disposição do sujeito para a doença, condição ou sintomas e o julgamento do médico de tratamento.

Com a melhora da condição de um sujeito, uma dose de manutenção de um composto, composição ou combinação desta invenção pode ser administrada, se necessário. Posteriormente, a dosagem ou frequência de administração, ou ambos, pode ser reduzida, em função dos sintomas, a um nível no qual a condição melhorada é mantida quando os sintomas forem aliviados ao nível desejado. Os sujeitos podem, no entanto, exigir tratamento intermitente em longo prazo sobre qualquer reocorrência de sintomas da doença.

As composições farmacêuticas acima descritas compreendendo um composto de fórmula I ou um composto descrito em qualquer uma das modalidades aqui, ainda podem incluir outro agente terapêutico útil no tratamento de câncer.

Métodos de Uso

É fornecido um método para inibir a atividade de um IDH1 mutante compreendendo contatar a um sujeito em necessidade do mesmo um composto de fórmula I, um composto descrito em qualquer uma das modalidades aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o IDH1 mutante tem uma mutação R132X. Em um aspecto desta modalidade, a mutação R132X é selecionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S e R132G. Em outro aspecto, a mutação R132X é R132 H.

Também são fornecidos métodos de tratar um câncer caracterizado pela presença de um alelo mutante de IDH1 compreendendo a etapa de administrar a sujeito em necessidade do mesmo (a) um composto de fórmula I, um composto descrito em qualquer uma das modalidades, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou (b) uma composição farmacêutica compreendendo (a) e um carreador farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade, o câncer a ser tratado é caracterizado por um alelo mutante de IDH1 tendo uma mutação R132X. Em um aspecto desta modalidade, a mutação R132X é selecionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S e R132G. Em outro aspecto, a mutação R132X é R132 H. Um câncer pode ser analisado por sequenciamento de amostras de células para determinar a presença de uma mutação no aminoácido 132 de IDH1.

Em determinadas modalidades, o câncer a ser tratado é ainda caracterizado por elevados níveis de 2HG. Em um aspecto desta modalidade, a eficácia do tratamento do câncer é monitorada pela medição dos níveis de 2HG no sujeito. Níveis normais de 2HG são medidos antes do tratamento, em que um nível elevado é um indicativo do uso do composto de Fórmula I para tratar o câncer. Uma vez que os níveis elevados são estabelecidos, o nível de 2HG é determinado durante o curso e/ou após o término do tratamento para estabelecer a eficácia. Em determinadas modalidades, o nível de 2HG só é determinado durante o curso e/ou após o término do tratamento. Uma redução dos níveis de 2HG durante o curso do tratamento e após o tratamento é indicativo da eficácia. Da mesma forma, uma determinação que os níveis de 2HG não estão elevados durante o curso ou após o tratamento também é indicativo da eficácia. Normalmente, estas medições de 2HG serão utilizadas em conjunto com outras determinações bem conhecidas da eficácia do tratamento de câncer, como a redução do número e tamanho dos tumores e/ou outras lesões associadas ao câncer, melhora na saúde geral do sujeito e alterações em outros biomarcadores que estão associados à eficácia do tratamento do câncer.

2HG pode ser detectado em uma amostra por LC/MS. A amostra é misturada 80:20 com metanol e centrifugada a 3,000 rpm durante 20 minutos a 4 graus Celsius. O sobrenadante resultante pode ser coletado e armazenado a -80 graus Celsius antes de LC-MS/MS para avaliar os níveis de 2-hidroxiglutarato. Uma variedade de métodos de separação de cromatografia líquida (LC) diferentes podem ser usados. Cada método pode ser acoplado por ionização negativa por eletrospray (ESI, -3,0 kV) para espectrômetro de massa triplo-quadrupolo operando no modo de monitoramento de múltiplas reações (MRM), com parâmetros de MS otimizados em soluções-padrão de metabólito infundido. Os metabólitos podem ser separados por cromatografia de fase reversa usando 10mM de tributil-amina como um agente de emparelhamento de íon na fase aquosa móvel, de acordo com uma variante do método relatado anteriormente (Luo *et al. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Um método permite a resolução de metabólitos TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t= 7, 95% B; t= 8, 0% B, onde B refere-se a uma fase móvel orgânica de 100% metanol. Outro método é específico para o 2-hidroxiglutarato, executando um gradiente linear rápido de 50%-95% B (tampões como definido acima) durante 5 minutos. Uma Synergi Hidro-RP, 100mm × 2mm, tamanho de partícula 2,1 µm (Phenomonex) pode ser usada como coluna, como descrito acima. Os metabólitos podem ser quantificados pela comparação das áreas de pico com metabólitos padrão puros em concentração conhecida.

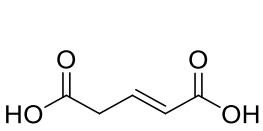
Estudos de fluxo de metabólito de ^{13}C-glutamina podem ser realizados conforme descrito, por exemplo, em Munger *et al*. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

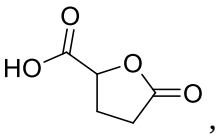
Em uma modalidade 2HG é avaliada diretamente.

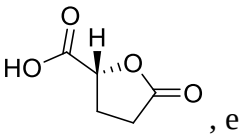
Em outra modalidade, um derivado de 2HG formado no processo de executar o método analítico é avaliada. A título de exemplo, um derivado pode ser um derivado formado em análise de MS. Derivados podem incluir um aduto de sal, por exemplo, um aduto de Na, um variante de hidratação, ou um variante de hidratação que também é um aduto de sal, por exemplo, um aduto de Na, por exemplo, como formada na análise de MS.

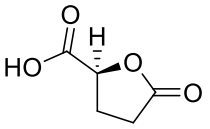
Em outra modalidade, um derivado metabólico da 2HG é avaliado. Exemplos incluem espécies que acumulam ou são elevadas ou reduzidas, devido à presença de 2HG, como glutarato ou glutamato que irá ser correlacionado à 2HG, por exemplo, R-2HG.

Derivados de 2HG exemplares incluem derivados desidratados como os compostos fornecidos abaixo ou um sal de aduto do mesmo:



,


,


, e


.

Em uma modalidade, o câncer é um tumor em que pelo menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 ou 90% das células tumorais carregam uma mutação IDH1 no momento do diagnóstico ou tratamento.

Em uma modalidade, o câncer a ser tratado é caracterizado por um alelo mutante de IDH1 em que a mutação IDH1 resulta em uma nova capacidade da enzima em catalisar a redução dependente de NAPH do α-cetoglutarato para R(-)-2-hidroxiglutarato em um paciente. Em um aspecto desta modalidade, a mutação IDH1 é uma mutação R132X. Em outro aspecto desta modalidade, a mutação R132X é selecionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S e R132G. Em outro aspecto, a mutação R132X é R132 H ou R132C. Um câncer pode ser analisado por sequenciamento de amostras de células para determinar a presença e natureza específica de (por exemplo,a presença do aminoácido mudado em) uma mutação no aminoácido 132 da IDH1.

Sem estar ligado à teoria, os depositantes acreditam que os alelos mutantes da IDH1 em que a mutação IDH1 resulta em uma nova capacidade de a enzima catalisar a redução dependente de NAPH do α-cetoglutarato para R(-)-2-hidroxiglutarato, e em particular, mutações R132H da IDH1, caracteriza um subconjunto de todos os tipos de cânceres, sem levar em conta sua natureza celular ou localização no corpo. Assim, o composto e

métodos desta invenção são úteis para tratar qualquer tipo de câncer que é caracterizado pela presença de um alelo mutante de IDH1 transmitindo essa atividade e em particular, uma mutação IDH1 R132H.

Os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar um câncer, por exemplo, os descritos pelo National Cancer Institute. Um câncer pode ser avaliado para determinar se ele contém um mutante IDH usando um método descrito aqui. Cânceres exemplares descritos pelo National Cancer Institute incluem: Leucemia Linfoide Aguda, Adulto; Leucemia Linfoblástica Aguda, Infantil; Leucemia Mieloide Aguda, Adulto; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma Adrenocortical, Infantil; Linfoma Relacionado à AIDS ; Neoplasias Relacionadas à AIDS; Câncer Anal; Astrocitoma, Infantil Cerebelar; Astrocitoma, Infantil Cerebral; Câncer do Duto Biliar, Extra-Hepático; Câncer de Bexiga, Câncer de Bexiga, Infantil; Câncer Ósseo, Osteossarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno; Glioma Tronco Encefálico, Infantil; Tumor Cerebral, Adulto; Tumor Cerebral, Glioma Tronco Encefálico, Infantil; Tumor Cerebral, Astrocitoma Cerebelar, Infantil; Tumor Cerebral, Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno, Infantil; Tumor Cerebral, Ependimoma, Infantil; Tumor Cerebral, Meduloblastoma, Infantil; Tumor Cerebral, Tumores Primitivos Supratentoriais Neuroectodérmicos, Infantil; Tumor Cerebral, Glioma Hipotâlamico e da Via Visual, Infantil; Tumor Cerebral Infantil, (Outro); Câncer de Mama; Câncer de Mama e Gravidez; Câncer de Mama, Infantil; Câncer de Mama Masculino; Adenomas/Carcinoides Brônquicos, Infantil; Tumor Carcinoide, Infantil; Tumor Carcinoide, Gastrointestinal; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma, Células da Ilhota; Carcinoma Desconhecido Primário; Linfoma Sistema Nervoso Central, Primário; Astrocitoma Cerebelar, Infantil; Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno, Infantil; Câncer Cervical; Câncer Infantil; Leucemia Linfocítica Crônica, Leucemia Mieloide Crônica; Distúrbios Mieloproliferativas Crônicos; Sarcoma das Células Claras da Bainha dos Tendões; Câncer do Cólon , Câncer Colorretal, Infantil; Linfoma Cutâneo de Células T; Endométrio; Ependimoma, Infantil; Câncer Epitelial, Ovário, Câncer de Esôfago, Câncer de Esôfago, Infantil, Família Ewing de Tumores; Tumor das Células Germinativas Extracranianas, Infantil, Tumor de Células Germinativas Extragonadal; Câncer do Ducto BiliarExtra-Hepático , Câncer de Olho, Melanoma Intraocular; Câncer de Olho, Retinoblastoma; Câncer de Vesícula Biliar; Câncer Gástrico (Estômago); Câncer Gástrico (Estômago), Infantil; Tumor Carcinoide Gastrointestinal; Tumor de Células Germinativas, Extracranianas, Infantil; Tumor de Células Germinativas, Extragonadal; Tumor de Células

Germinativas, Ovário; Tumor Trofoblástico Gestacional; Glioma, Tronco Cerebral Infantil; Glioma, Via Visual Infantil e Hipotalâmico; Leucemia de Células Pilosas; Câncer de Cabeça e Pescoço; Câncer Hepatocelular (Fígado), Adulto (Primário); Câncer Hepatocelular (Fígado), Infantil (Primário); Linfoma Hodgkin, Adulto, Linfoma Hodgkin, Infantil; Linfoma Hodgkin Durante a Gravidez, Câncer de Hipofaringe; Glioma Hipotalâmico e da Via Visual, Infantil,; Melanoma Intraocular; Carcinoma das Células da Ilhota (Pâncreas Endócrino); Sarcoma de Kaposi, Câncer Renal, Câncer de Laringe , Câncer de Laringe, Infantil; Leucemia Linfoblástica Aguda, Adulto; Leucemia Linfoblástica Aguda, Infantil; Leucemia, Mieloide Aguda, Adulto; Leucemia, Mieloide Aguda, Infantil; Leucemia Linfocítica Crônica; Leucemia, Mieloide Crônica; Leucemia, Folículo Piloso; Câncer de Cavidade Oral Lábio; Câncer de Fígado, Adulto (Primário); Câncer de Fígado, Infantil (Primário); Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; Câncer de Pulmão, Células Pequenas; Leucemia Linfoblástica, Adulto Aguda; Leucemia Linfoblástica, Infantil Aguda, Leucemia Linfocítica, Crônica; Linfoma, Relacionado à AIDS; Linfoma do Sistema Nervoso Central (Primário); Linfoma Cutâneo de Células T; Linfoma Hodgkin, Adulto; Linfoma Hodgkin, Infantil; Linfoma Hodgkin Durante a Gravidez; Linfoma Não Hodgkin, Adulto; Linfoma Não Hodgkin, Infantil; Linfoma Não Hodgkin Durante a Gravidez; Linfoma, Sistema Nervoso Central Primário; Macroglobulinemia, Waldenstrom; Câncer de Mama Masculino; Mesotelioma Maligno, Adulto; Mesotelioma Maligno, Infantil; Timoma Maligno; Meduloblastoma, Infantil; Melanoma; Melanoma, Intra-Ocular; Merkel, Carcinoma Celular; Mesotelioma Maligno; Cancer de Pescoço Metastático Escamoso Primário Oculto; Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla, Infantil; Neoplasia de Células do Mieloma Múltiplo/Plasma; Fungoide; Síndromes Mielodisplásicas; Leucemia Mieloide Crônica; Leucemia Mieloide Aguda, Infantil; Mieloma Múltiplo; Distúrbios Mieloproliferativos, Crônicos, Câncer da Cavidade Nasal e dos Seios Paranasais; Câncer de Nasofaringe; Câncer de Nasofaringe, Infantil; Neuroblastoma; Linfoma Não Hodgkin, Adulto; Linfoma Não Hodgkin, Infantil, Linfoma Não Hodgkin Durante a Gravidez; Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, Câncer Oral, Infantil; Câncer de Cavidade Oral e Lábio; Câncer Orofaríngeo; Osteossarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno do Osso; Câncer do Ovário, Infantil; Câncer Epitelial de Ovário; Tumor de Células Germinativas de Ovário; Tumor de Baixo Potencial Maligno do Ovário; Câncer do Pâncreas; Câncer do Pâncreas, Infantil; Câncer do Pâncreas, Células das Ilhotas; Câncer da Cavidade Nasal e dos Seios Paranasais; Câncer de

Paratireoide; Câncer de Pênis; Feocromocitoma; Tumores Primitivos Neuroectodérmicos Pineal e Supratentorial, Infantil; Tumor da Hipófise; Neoplasia das Células Plasmáticas/Mieloma Múltiplo; Blastoma Pleuropulmonares; Câncer de Mama e Gravidez; Linfoma Hodgkin e Gravidez; Linfoma Não Hodgkin e Gravidez, Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário; Câncer de Fígado Primário, Adulto; Câncer de Fígado Primário, Infantil; Câncer de Próstata, Câncer Retal; Câncer de Células Renais (Rins); Câncer de Células Renais, Infantil; Câncer de Células de Transição Renais da Pelve e Ureter; Retinoblastoma; Rabdomiossarcoma, Infantil; Câncer da Glândula Salivar; Câncer da Glândula Salivar, Infantil; Sarcoma, Família Ewing de Tumores; Sarcoma de Kaposi; Histiocitoma Fibroso do Osso Sarcoma (Osteossarcoma)/Maligno; Sarcoma, Rabdomiossarcoma, Infantil; Sarcoma de Tecidos Moles, Adulto; Sarcoma de Tecidos Moles, Infantil; Síndrome de Sezary; Câncer de Pele, Câncer de Pele, Infantil; Câncer de Pele (Melanoma); Carcinoma de Pele, Merkel de Célula; Câncer de Pulmão de Pequenas Células; Câncer de Intestino Delgado, Sarcoma de Tecido Mole, Adulto; Sarcoma de Tecido Mole, Infantil; Cancer de Pescoço Metastático Escamoso Primário Oculto, Metastático; Câncer de Estômago (Gástrico); Câncer de Estômago (Gástrico), Infantil; Tumores Supratentoriais Neuroectodérmicos Primitivos, Infantil; Linfoma de Células T Cutâneo; Câncer Testicular; Timoma, Infantil; Timoma Maligno; Câncer de Tiroide, Câncer de Tireoide, Infantil; Câncer de Células de Transição da Pelve Renal e Ureter; Tumor Trofoblástico, Gestacional; Câncer de Sítio Primário Desconhecido, Infantil; Cânceres Incomuns Infantis; Câncer de Células de Transição da Pelve Renal e Ureter; Câncer Uretral; Sarcoma Uterino; Câncer Vaginal; Glioma Hipotalâmico da Via Visual, Infantil; Câncer Vulvar; Globulinemia Macro de Waldenstrom, e Tumor de Wilms. Metástases dos cânceres acima mencionados também podem ser tratados ou prevenidos em conformidade com os métodos aqui descritos.

Os métodos aqui descritos são úteis no tratamento de câncer do sistema nervoso, por exemplo, tumor cerebral, por exemplo, glioma, por exemplo, glioblastoma multiforme (GBM). Gliomas, um tipo de tumores cerebrais, podem ser classificados como de grau I a grau IV, com base em critérios clínicos e histopatológicos estabelecidos pela Organização Mundial de saúde (OMS). Gliomas de grau I da OMS são muitas vezes consideradas benignos. Gliomas de grau II ou III da OMS são invasivos, progridem para lesões de grau mais alto. Tumores de grau IV da OMS (glioblastomas) são a forma mais invasiva. Tumores cerebrais exemplares incluem, por exemplo, tumor astrocitário (por exemplo,

astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimal, astrocitoma difuso, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de célula gigante, glioblastoma, glioblastoma secundário, glioblastoma primário adulto e glioblastoma pediátrico primário); tumor oligodendroglial (por exemplo, oligodendroglioma e oligodendroglioma anaplásico); tumor de oligoastrocitário (por exemplo, oligoastrocitoma e oligoastrocitoma anaplásico); ependimoma (por exemplo, ependimoma mixopapilar e ependimoma anaplásico); meduloblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma, meningioma, meningioma metatípico, meningioma anaplásico; e adenoma pituitário. Cânceres exemplares são descritos em Acta Neuropathol (2008) 116:597–602 e N Engl J Med. 2009 Feb 19; 360(8):765-73, cujo conteúdo é incorporado aqui como referência.

Em uma modalidade, o câncer é o glioblastoma.

Em uma modalidade, o câncer é paraganglioma.

Em uma modalidade, o câncer é fibrosarcoma.

Em uma modalidade, o câncer é o câncer de próstata, por exemplo, fase T1 (por exemplo, T1a, T1b e T1c), T2 (por exemplo, T2a, T2b e T2c), T3 (por exemplo, T3a e T3b) e T4, no sistema de determinação de fase TNM. Nas modalidades, o câncer de próstata é grau G1, G2, G3 ou G4 (onde um maior número indica uma diferença maior do tecido normal). Tipos de câncer de próstata incluem, por exemplo, adenocarcinoma da próstata, carcinoma de células pequenas, carcinoma escamoso, sarcomas e carcinoma de células transicionais. Em um aspecto desta modalidade, o distúrbio é câncer de próstata localizado ou metastático, por exemplo, adenocarcinoma da próstata.

Em uma modalidade, o distúrbio é um câncer hematológico, por exemplo, uma leucemia, por exemplo, AML, ou leucemia linfoblástica aguda ("ALL"). Em um aspecto desta modalidade, o câncer é ALL (por exemplo, uma forma pediátrica ou aguda). Em um aspecto desta modalidade o câncer é tudo B-ALL ou T-ALL

Mutações R132X IDH1 são conhecidas por ocorrer em certos tipos de cânceres, como indicado na Tabela 3, abaixo.

Tabela 3. Mutações IDH associadas com certos tipos de câncer

Tipo de Câncer	**Mutação R132X IDH1**	**Tipo de Tumor**
tumores cerebrais	R132H	tumor primário

Tipo de Câncer	**Mutação R132X IDH1**	**Tipo de Tumor**
	R132C	tumor primário
	R132S	tumor primário
	R132G	tumor primário
	R132L	tumor primário
	R132V	tumor primário
fibrosarcoma	R132C	linhagem celular fibrosarcoma HT1080
Leucemia Mieloide Aguda (AML)	R132H	tumor primário
	R132G	tumor primário
	R132C	tumor primário
Câncer de próstata	R132H	tumor primário
	R132C	tumor primário
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primário
paragangliomas	R132C	tumor primário

Nesse sentido, em uma modalidade, o câncer é um câncer selecionado de qualquer um dos tipos de câncer listados na Tabela 3, e a mutação R132X IDH é uma ou mais das mutações R132X IDH1 listadas na Tabela 3 para esse tipo particular de câncer.

Os métodos de tratamento aqui descritos podem, adicionalmente, compreender diversas etapas de avaliação antes e/ou após o tratamento com um composto de fórmula I ou um composto descrito em qualquer uma das modalidades aqui descritas.

Em uma modalidade, antes e/ou após o tratamento com um composto de Fórmula A, I, I-a, I-b, I-c ou II ou um composto descrito em qualquer uma das modalidades descritas aqui, o método ainda compreende a etapa de avaliar o crescimento, tamanho, peso, capacidade de invasão, fase ou outro fenótipo do câncer.

Em uma modalidade, antes e/ou após o tratamento com um composto de Fórmula A, I, I-a, I-b, I-c ou II ou um composto descrito em qualquer uma das modalidades descritas aqui, o método ainda compreende a etapa de avaliar o genótipo IDH1 do câncer.

Isto pode ser alcançado por métodos comuns na técnica, como sequenciamento de DNA, análise imunológicas e/ou avaliação da presença, distribuição ou nível de 2HG.

Em uma modalidade, antes e/ou após o tratamento com um composto de Fórmula A, I, I-a, I-b, I-c ou II ou um composto descrito em qualquer uma das modalidades descritas aqui, o método ainda compreende a etapa de determinar o nível de 2HG no sujeito. Isto pode ser alcançado pela análise espectroscópica, por exemplo, análise baseada na ressonância magnética, por exemplo, MRI e/ou medição MRS, análise de amostras de fluidos corporais, como análise do soro ou líquido da medula espinhal, ou pela análise de material cirúrgico, por exemplo, por espectroscopia de massa.

Terapias de combinação

Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos compreendem a etapa adicional de coadministrar para um sujeito em necessidade do mesmo uma segunda terapia, por exemplo, um agente terapêutico do câncer adicional ou um tratamento de câncer adicional. Agentes terapêuticos de câncer exemplares adicionais, incluem, por exemplo, quimioterapia, terapia-alvo, terapias de anticorpo, imunoterapia e terapia hormonal. Tratamentos adicionais de câncer incluem, por exemplo: cirurgia e radioterapia. Exemplos de cada um destes tratamentos são fornecidos abaixo.

O termo "coadministrar" como usado aqui com relação a agentes terapêuticos de câncer adicionais significa que o agente terapêutico de câncer adicional pode ser administrado junto com um composto desta invenção como parte de uma forma de dosagem única (como uma composição desta invenção compreendendo um composto da invenção e um segundo agente terapêutico como descrito acima) ou separadamente, formas de dosagem múltiplas. Alternativamente, o agente terapêutico de câncer adicional pode ser administrado antes, consecutivamente com, ou após a administração de um composto desta invenção. Nesse tratamento de terapia de combinação, ambos os compostos desta invenção e o(s) segundo(s) agente(s) terapêutico(s) são administrados por métodos convencionais. A administração de uma composição desta invenção, compreendendo um composto da invenção e um segundo agente terapêutico, para um sujeito não impede a administração separada desse mesmo agente terapêutico, qualquer outro segundo agente terapêutico ou qualquer composto desta invenção para dito sujeito em outro momento durante um curso de tratamento. O termo "coadministrar" como usado aqui com relação a um tratamento de câncer adicional significa que o tratamento de câncer adicional pode

ocorrer antes, consecutivamente com, concorrentemente com ou após a administração de um composto desta invenção.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico de câncer adicional é um agente quimioterápico. Exemplos de agentes quimioterápicos usados na terapia de câncer incluem, por exemplo, antimetabólitos (por exemplo, ácido fólico, derivados de purina e pirimidina) e agentes alquilantes (por exemplo, mostardas de nitrogênio, nitrosoureias, platina, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno de fuso, agentes citotóxicos, inibidores da topoisomerase e outros). Agentes exemplares incluem Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, ácido Aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido de Arsênico, Asparaginase, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina, Carboquona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib Clorambucil, Clormetina, Cisplatina, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspase, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorrubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucideo, Etoposideo, Floxuridina, Fludarabina (5FU), Fluoruracil, Fotemustina, Gemcitabina, Implantes Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiureia, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorrubicina Lipossomal, Daunorrubicina Liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfana, Masoprocol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil Aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Sódio Porfímero, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecana, Sapacitabina, Semustina, Sitimagena Ceradenovec, Strataplatina, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-Uracil, Temoporfina, Temozolomida, Teniposida, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecano, Trabectedina, Triaziquona , Trietilenomelamina, Triplatina, Tretinoína, Treosulfan, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina, E outros agentes citostáticos ou citotóxicos aqui descritos.

Devido ao fato de algumas drogas funcionarem melhor juntas do que sozinhas, duas ou mais drogas são muitas vezes dadas ao mesmo tempo. Normalmente, dois ou mais agentes quimioterápicos são frequentemente usados como quimioterapia de combinação.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico de câncer adicional é um agente de terapia-alvo. Terapia-alvo constitui no uso de agentes específicos para as proteínas desreguladas das células cancerosas. Drogas de terapia-alvo pequenas moléculas geralmente são inibidoras de domínios enzimáticos em proteínas mutantes, superexpressas ou críticas de outras formas dentro da célula de câncer. Exemplos proeminentes são os inibidores de tirosina quinase como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, e Vandetanib e também inibidores da quinase dependentes de ciclina como Alvocidib e Seliciclib. A terapia de anticorpo monoclonal é outra estratégia em que o agente terapêutico é um anticorpo que se liga especificamente a uma proteína na superfície das células cancerosas. Exemplos incluem o anticorpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®), geralmente usado no câncer de mama, e o anticorpo anti-CD20 rituximab e Tositumomab normalmente usado em uma variedade de neoplasias malignas de células B. Outros anticorpos exemplares incluem Cetuximab, Panitumumab Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab e Gemtuzumab. Proteínas de fusão exemplares incluem Aflibercept e Denileucina diftitox. Em algumas modalidades, a terapia-alvo pode ser usada em combinação com um composto aqui descrito, por exemplo, uma biguanida como a metformina ou fenformina, preferencialmente fenformina.

Terapia-alvo também pode envolver pequenos peptídeos como "dispositivos guiados", que podem se ligar a receptores de superfície celular ou matriz extracelular afetada ao redor do tumor. Radionuclídeos que estão ligados a estes peptídeos (por exemplo, RGDs) eventualmente matam a célula cancerosa se o isótopo decai na vizinhança da célula. Um exemplo dessa terapia inclui BEXXAR®.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico de câncer adicional é um agente de imunoterapia. A imunoterapia do câncer se refere a um conjunto diversificado de estratégias terapêuticas que visam induzir o sistema imunológico do próprio sujeito para combater o tumor. Métodos contemporâneos para gerar uma resposta imune contra tumores incluem imunoterapia BCG intravesicular para o câncer de bexiga superficial e uso de interferon e outras citocinas para induzir uma resposta imunológica em indivíduos com carcinoma de células renais e melanoma.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico pode ser considerado uma forma de imunoterapia, uma vez que as células imunes do doador frequentemente atacarão o tumor em um efeito enxerto-versus-tumor. Em algumas modalidades, os agentes imunoterápicos podem ser usados em combinação com um composto ou composição aqui descrito.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico de câncer adicional é um agente de terapia hormonal. O crescimento de alguns cânceres pode ser inibido fornecendo ou bloqueando certos hormônios. Exemplos comuns de tumores sensíveis a hormônio incluem certos tipos de câncer de mama e próstata. Remover ou bloquear o estrógeno ou testosterona é frequentemente um tratamento adicional importante. Em certos tipos de câncer, a administração de agonistas hormonais, como progestágenos, pode ser terapeuticamente benéfico. Em algumas modalidades, os agentes de terapia hormonal podem ser usados em combinação com um composto ou composição aqui descrita.

Outras modalidades terapêuticas adicionais possíveis incluem imatinib, terapia gênica, vacinas de células dendríticas e peptídeo, clorotoxinas sintéticas e drogas radiomarcadas e anticorpos.

EXEMPLOS

Lista de abreviaturas

Genera 46

anhy.	Anidro
conc.	concentrado
aq.	aquoso
min	minuto(s)
ml	mililitro
mmol	milimole(es)
mol	mole(es)
MS	espectrometria de massa
NMR	ressonância magnética nuclear
TLC	cromatografia em camada fina.
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
prep- HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência preparativa

-Espectro

Hz	hertz
δ	deslocamento químico
J	constante de acoplamento
s	singleto
d	dupleto
t	tripleto
q	quarteto
m	multipleto
br	ampla
qd	quarteto de dupletos
dquin	dupleto de quintetos
dd	dupleto de dupletos
dt	dupleto de tripletos

Solventes e Reagentes

$CHCl_3$	clorofórmio
DCM	diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DME	1,2-dimetoxietano
CCl_4	tetracloreto de carbono
DMSO	dimetilsulfóxido
Et_2O	dietil éter
EtOH	álcool etílico
EtOAc	acetato de etil
MeOH	álcool metílico
MeCN	acetonitrila
PE	éter de petróleo
THF	tetrahidrofurano
AcOH	ácido acético
$HClO_4$	ácido perclórico
HCOOH	ácido fórmico

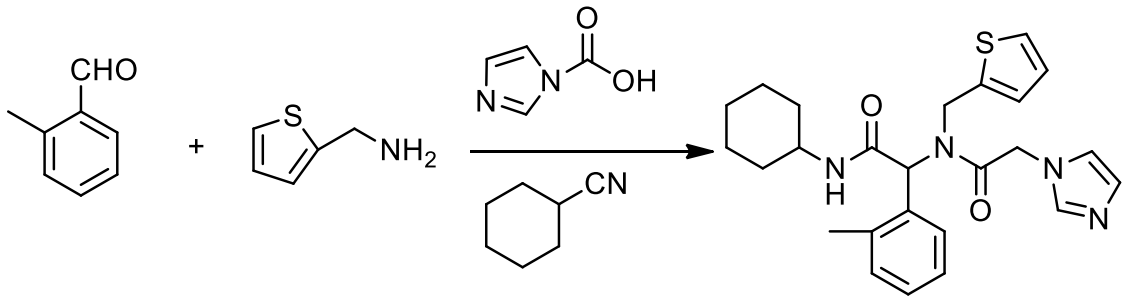
t-BuOH	tert-butanol
$SOCl_2$	dicloreto de tionil
HCl	ácido clorídrico
H_2SO_4	ácido sulfúrico
NH_4Cl	cloreto de amônio
KOH	hidróxido de potássio
NaOH	hidróxido de sódio
$LiOH \cdot H_2O$	hidróxido de lítio monohidratado
K_2CO_3	carbonato de potássio
Na_2CO_3	carbonato de sódio
TFA	ácido trifluoracético
Na_2SO_4	sulfato de sódio
$NaBH_4$	borohidreto de sódio
$NaHCO_3$	carbonato de sódio
LiHMDS	hexametildisililamida de lítio
NaHMDS	hexametildisililamida de sódio
LAH	hidreto de alumínio e lítio
$NaBH_4$	borohidreto de sódio
LDA	lítio diisopropilamida
PPh_3	Trifenilfosfina
$ZnEt_2$	Dietil zinco
Et_3N	trietilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
NH_4OH	hidróxido de amônio
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N ', N'-tetra-metilurônio
BINAP	2,2 '-bis (difenilfosfanil) -1,1'-binaftil
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1’]-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)
TBAI	Iodeto de tetrabutilamônio
TEBA	Cloreto de benziltrietilamônio

TMSCN	Cianeto de trimetilsilil
NMP	1-Metil-pirrolidin-2-ona
MsCl	Cloreto de metanossulfonil
DPPA	Difenilfosforil azida
$Pd(OH)_2$	Hidróxido de paládio (II)
DAST	trifluoreto de dietilaminoenxofre

Informações gerais experimentais

Nos exemplos a seguir, os reagentes (químicos) foram adquiridos a partir de fontes comerciais (por exemplo, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI e Shanghai Chemical Reagent Company), e utilizados sem purificação adicional. A cromatografia flash foi realizada em um purificador Ez III através da coluna com partículas de sílica gel de malha 200-300. As placas de cromatografia em camada fina (TLC) analíticas e preparativas foram HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espessura, Shanghai Anbang Company, China). Os espectros de (NMR) ressonância magnética nuclear foram obtidos em Brucker AMX-300 ou um AMX-300 NMR (Brucker, Suíça). Os deslocamentos químicos foram relatados em partes por milhão (ppm, δ) campo baixo a partir de tetrametilsilano. Os espectros de massa foram realizadas com ionização por *eletrospray* (ESI) a partir de um Espectrômetro de Massa Waters LCT TOF (Waters, EUA). Cromatógrafos HPLC foram gravados em uma Cromatografia Líquida Agilent 1200 (Agilent, EUA, coluna: Ultimate 4,6mmx50mm, 5µM, fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em água; fase móvel B: acetonitrila). As reações de micro-ondas foram executadas em um sintetizador de micro-ondas Iniciador 2,5 (Biotage, Suécia).

Exemplo 1. Preparação de N-ciclohexil-2-[(2-imidazol-1-il-acetil)-tiofen-2-ilmetil-amino]-2-o-tolil-acetamida (Composto 204) e seu Sal HCl. O Composto 204 foi preparado de acordo com Esquema 1, acima, usando o seguinte protocolo.



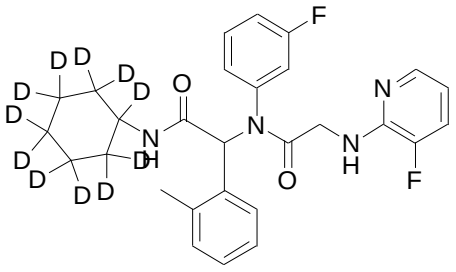
Etapa A: Composto 204. Uma mistura de 2-metil-benzaldeído (193 mg, 1,61 mmol) e tiofen-2-il-metilamina (182 mg, 1,61 mmol) em MeOH (4 ml) foi agitada em

temperatura ambiente durante 30 minutos. Ácido imidazol-1-il-acético (202 mg, 1,61 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada durante 10 minutos. Ciclohexil isocianeto (176 mg, 1,61 mmol) foi então adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com MeOH para gerar o produto desejado (463 mg, 64% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 451,2 $(M+1)^+$.

Etapa B: Composto 204 Sal HCl. O Composto 204 (460 mg, 1,02 mmol) em HCl/Et_2O (5 M, 20 ml) foi agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura resultante foi concentrada e o sólido foi tratado com Et_2O para gerar o sal HCl (350 mg, 70% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 14,43 (s, 1H), 9,15-9,04 (m, 1H), 8,28-8,05 (m, 1H), 7,64-6,23 (m, 10H), 5,95-4,41 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,30-0,71 (m, 5H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

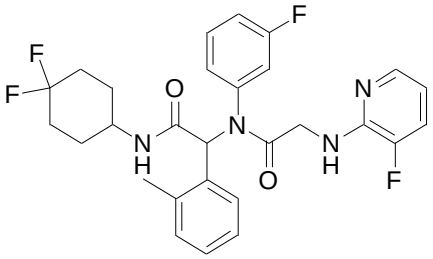
Os análogos seguintes foram sintetizados através do procedimento descrito no Esquema 1, usando o aldeído apropriado de R^2 (**a**), amina de R^3 (**b**) , ácido carboxílico de R^4 (**c**), e ciano de R^1 (**d**) usando os reagentes e solventes descritos na etapa A, acima, e purificado através de diversos métodos incluindo TLC, Cromatografia, HPLC ou HPLC quiral. O sal HCl correspondente foi feito como descrito na etapa B, acima.

Composto 361



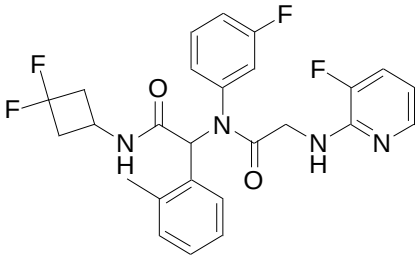
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (br, 1H), 7,16-7,09 (m, 4H), 6,93-6,78 (m, 3H), 6,50(m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,60(s, 1H), 4,29(d, 1H), 3,88 (dq, 2H), 2,39 (s, 3H); MS: 504,1 $(M+1)^+$.

Composto 342



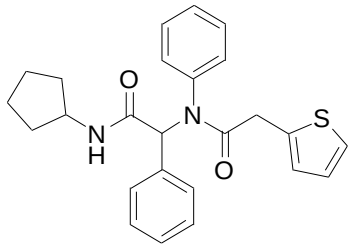
^{1}H NMR(400 MHz , MeOD-d4): δ 7,66(d, 2H), 7,17-6,95 (m, 4H), 6,86-6,67 (m, 4H), 6,49(m, 1H), 6,28 (S, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 2H); MS: 529,2 $(M+1)^+$.

Composto 379



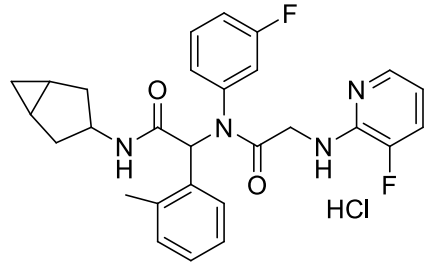
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,60 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, *J* = 4,8), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,19-7,05 (s, 4H), 6,90 (t, 1H, *J* = 4,0), 6,67-6,56 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 4,11(br, 1H), 3,96 (dd, 1H, *J* = 15,2, 3,2), 3,62 (dd, 1H, *J* = 15,2, 3,2), 2,95 (br, 1H), 2,40(s, 3H), 1,31-1,18 (m, 4H); MS: 500,7 $(M+1)^+$.

Composto 17



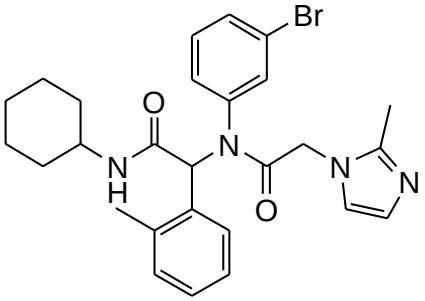
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22-7,09 (m, 9H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 6,03(s, 1H), 5,73-5,70 (d, 1H), 4,23(m, 1H), 3,62(s, 2H), 2,36(s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,58-1,54(m, 5H), 1,40-1,35 (m, 2H); 419,1 $(M+1)^+$.

Composto 333 (Sal HCl)



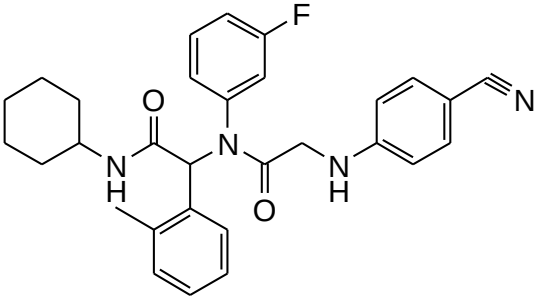
^{1}H NMR (400 MHz , MeOD-d4): δ 8,12 (br, 1H), 7,82 (br, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,16-6,82 (m, 7H), 6,35 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,33 (br, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,75-1,68 (m,2H), 1,37-1,29 (m,2H), 0,46 (q, 1H), 0,01 (q, 1H); MS: 491,2 $(M+1)^+$.

Composto 268



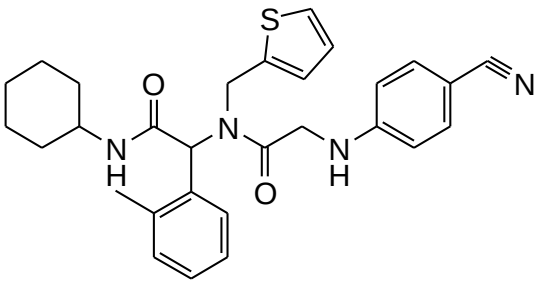
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,22-7,99 (m, 2H), 7,37-7,35 (d, 1H,J=6,8), 7,29-6,62 (m, 8H), 6,18 (s, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 523,0 $(M+1)^+$.

Composto 227



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,85 (dr, 1H), 7,44-7,42 (d, 2H, J=8,8), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,89-6,73 (m, 4H), 6,56-6,54 (d, 2H, J=8,8), 6,22(s, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

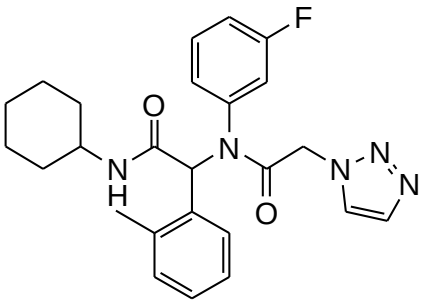
Composto 228



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,16-8,00 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 4H), 7,08-6,93 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,67-6,54 (m, 3H), 6,29-5,66 (m, 1H),

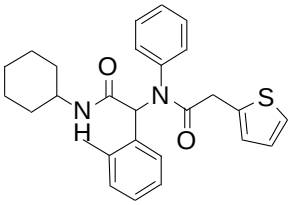
5,04-4,85 (m, 1H), 4,72-4,42 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,22-2,01 (m, 3H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,29-1,09 (m, 5H); MS: 501,2 $(M+1)^+$.

Composto 329



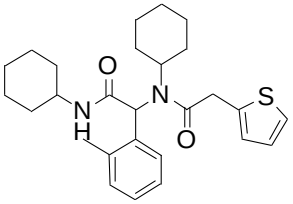
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,28-7,03 (m, 4H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,2), 6,19 (s, 1H), 5,20-5,16 (d, 1H, J=15,6), 4,92-4,89 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,27-0,94 (m, 5H); MS: 450,2 $(M+1)^+$.

Composto 42



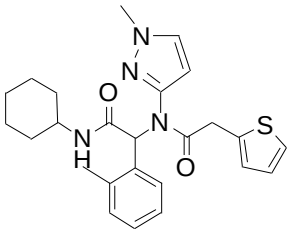
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,92 (d, 2H, *J*=7,8 Hz), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,98 (t, 2H, *J*=7,5 Hz), 6,91-6,82 (m,1H), 6,79 (t, 1H, *J*=7,5 Hz), 6,69-6,66 (m,2H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,45 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,25-0,93 (m, 5H); MS: 447,2 $(M+1)^+$.

Composto 113



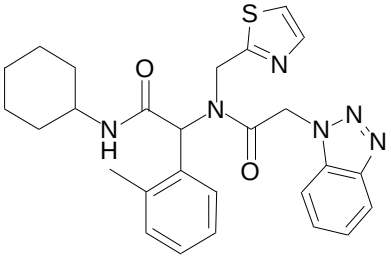
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,40 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, *J*=6,6 Hz), 7,23 (br, 4H), 6,94-6,89 (m, 2H), 5,66 (s,1H), 4,00-3,90 (m,2H), 3,57 (s, 1H), 3,00 (s,1H), 2,27-1,91 (m, 5H), 1,71-1,31 (m, 6H), 1,26-0,63 (m, 12H); MS: 451,64 $(M-1)^-$.

Composto 166



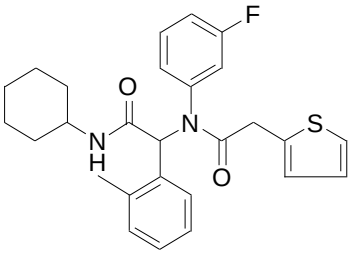
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,09 (d, 2H, *J*=7,5 Hz), 7,43 (d, 1H, *J*=1,8 Hz), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,80-6,78 (m,2H), 6,11(s, 1H), 5,89 (d,1H, *J*=2,1 Hz), 3,73-3,35 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,34-1,08 (m, 5H); MS: 451,2 $(M+1)^+$.

Composto 205



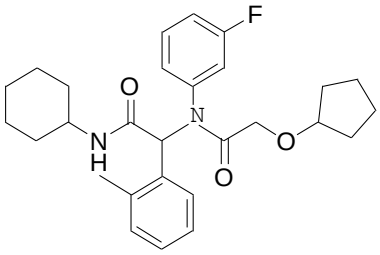
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,11-8,08 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, *J*=5,7 Hz), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, *J*=5,7 Hz), 6,26-6,24 (m, 2H), 6,11(s, 1H), 5,28-4,90 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76-1,49 (m, 5H), 1,27-1,06 (m, 5H); MS: 503,2 $(M+1)^+$.

Composto 15



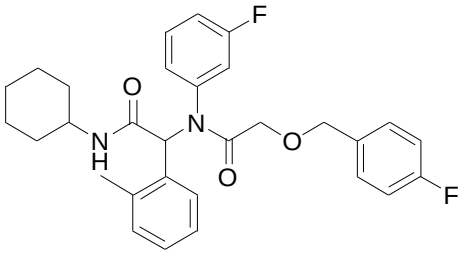
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,15-6,72 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,56 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 230



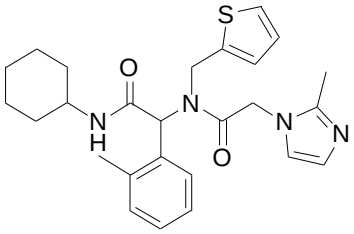
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-7,99 (d, 2H), 7,09-6,69 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 3,83-3,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,19 (m, 18H); MS: 467,3 $(M+1)^+$.

Composto 214



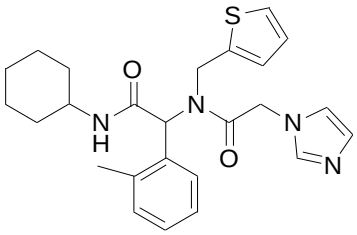
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-8,03 (d, 2H), 7,33-6,72 (m, 11H), 6,25 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,95 (d, 1H), 3,73-3,69 (d, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 507,2 $(M+1)^+$.

Composto 176



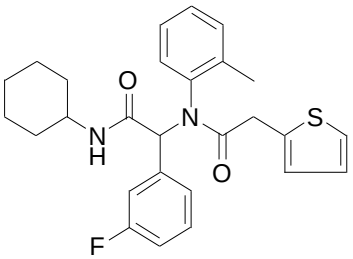
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,22-7,99 (m, 1H), 7,31-6,71 (m, 9H), 6,25 (s, 1H), 5,68-4,71 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,22-2,01 (m, 6H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 204



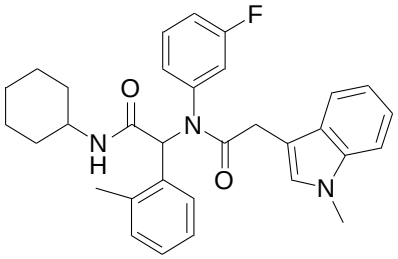
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 451,2 $(M+1)^+$.

Composto 13



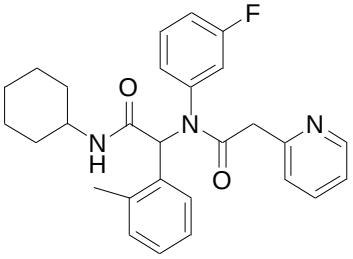
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,49-6,80 (m, 9H), 6,65 (s, 1H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,94-5,39 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,10 (s, 1,5H), 1,84 (s, 1,5H), 1,93-1,52 (m, 5H), 1,39-1,01 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1)+.

Composto 243



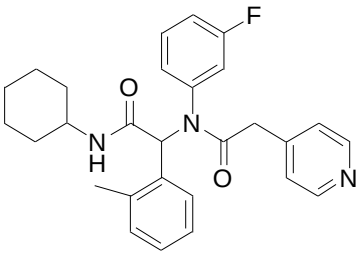
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ7,97-7,80 (m, 2H), 7,37-6,26 (m, 13H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 512,2 $(M+1)^+$.

Composto 305



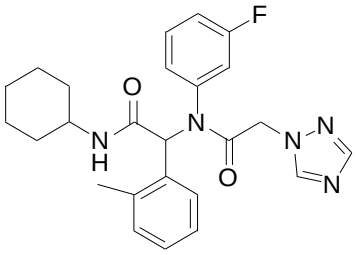
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,42-8,41 (d, 1H, J=4,0 MHz), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,23-6,25 (m, 10H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,17 (d, 1H, J=4,8MHz), 2,38 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,87 (m, 5H); MS: 460,1 $(M+1)^+$.

Composto 311



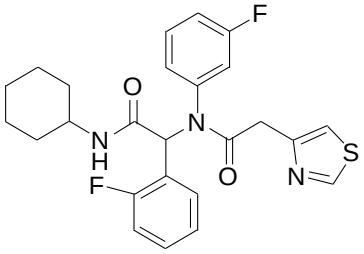
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,44-8,43 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25-6,53 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 3,62-3,35 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,52 (m,5H), 1,23-0,93 (m, 5H); MS: 460,1 $(M+1)^+$.

Composto 294



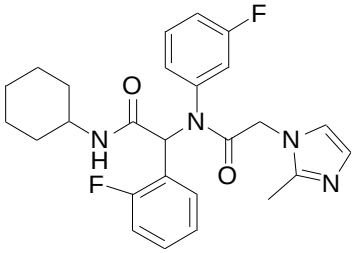
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,39 (s, 1H), 8,05-7,87 (m, 3H), 7,36-6,58 (m, 7H), 6,19 (s, 1H), 4,96-4,70 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 450,1 $(M+1)^+$.

Composto 320



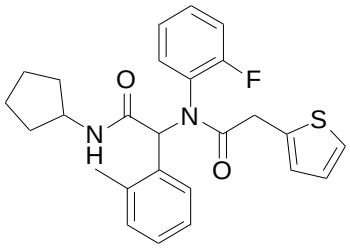
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,98 (d, 1H, J=1,6 MHz), 8,19-8,17 (d, 1H, J=7,2 MHz), 7,62-6,69 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 3H), 1,74-1,55 (m, 5H), 1,29-0,99 (m, 5H); MS: 470,0 $(M+1)^+$.

Composto 312



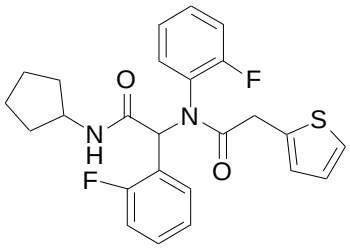
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,22 (d, 1H, J=4,8 MHz), 7,75 (s, 1H), 7,26-6,71 (m, 9H), 6,27 (s, 1H), 4,75-4,39 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,27-0,99 (m, 5H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

Composto 46



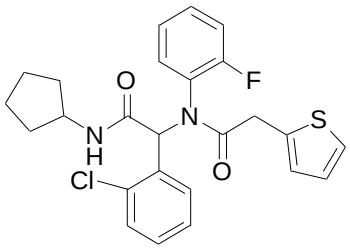
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12-8,07 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J=6,9 Hz), 7,36-6,66 (m, 10H), 6,31 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86-1,14 (m, 8H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

Composto 47



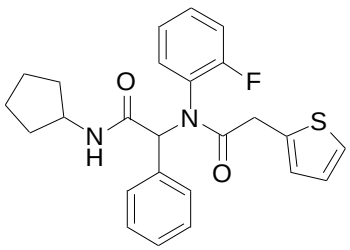
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,19 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,36-6,73 (m, 10H), 6,35(s, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,85-1,15 (m, 8H); MS: 455,1 $(M+1)^+$.

Composto 2



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,22 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,37-6,75 (m, 10H), 6,49 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,84-1,16 (m, 8H); MS: 471,1 $(M+1)^+$.

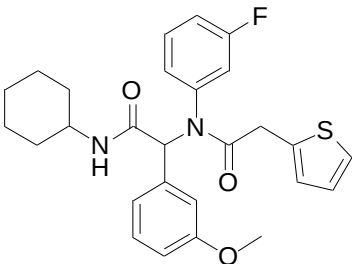
Composto 48



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,09 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,36-6,72 (m, 11H), 5,99 (s, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,77-1,21 (m, 8H); MS: 437,1

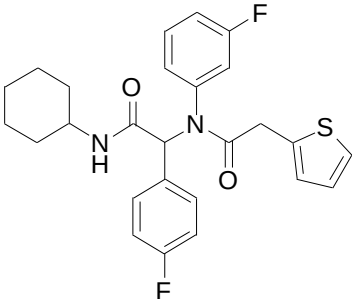
$(M+1)^+$.

Composto 49



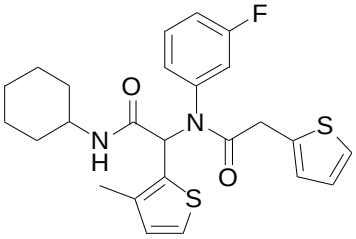
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,60 (m, 11H), 6,03 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 6H), 1,71-1,56 (m, 5H), 1,24-0,93 (m, 5H); MS: 481,1 $(M+1)^+$.

Composto 50



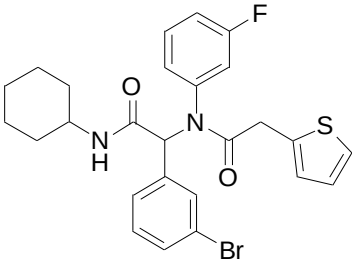
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,73 (m, 11H), 6,05 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,20-0,91 (m, 5H); MS: 469,1 $(M+1)^+$.

Composto 51



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,71 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,25-1,02 (m, 5H); MS: 471,1 $(M+1)^+$.

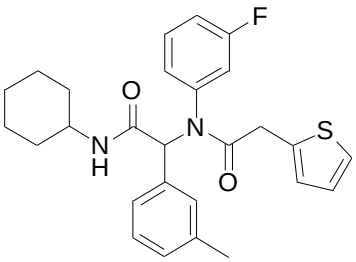
Composto 115



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,73 (m, 11H),

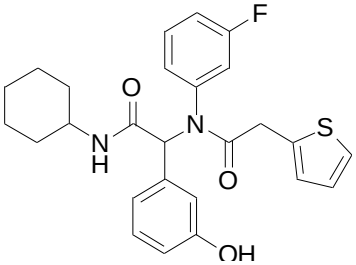
6,04 (s, 1H), 3,60-3,57 (m, 3H), 1,71-1,55 (m, 5H), 1,25-1,01 (m, 5H); MS: 529,1 $(M+1)^+$.

Composto 89



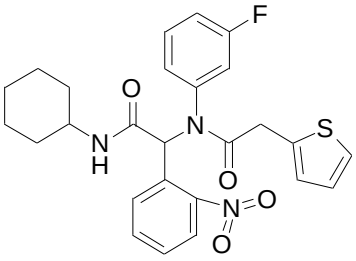
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,73 (m, 11H), 6,03 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,46 (m, 5H), 1,25-0,94 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 91



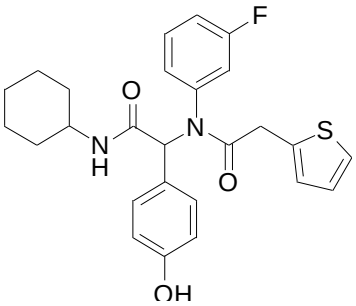
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,36-6,47 (m, 11H), 5,98 (s, 1H), 3,58-3,54 (m, 3H), 1,71-1,50 (m, 5H), 1,24-0,97 (m, 5H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

Composto 62



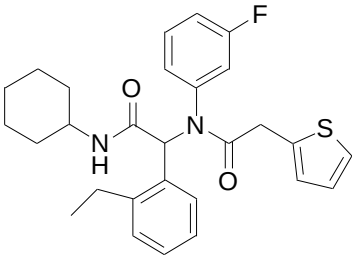
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,15 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,46-6,76 (m, 10H), 6,47 (s, 1H), 3,65-3,51 (m, 3H), 1,66-1,52 (m, 5H), 1,23-0,91 (m, 5H); MS: 496,1 $(M+1)^+$.

Composto 92



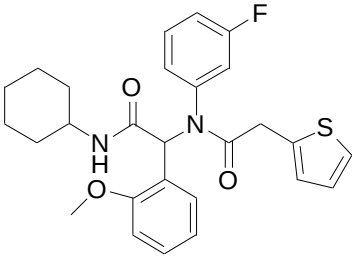
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,32 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,35-6,47 (m, 11H), 5,95 (s, 1H), 3,55-3,53 (m, 3H), 1,77-1,55 (m, 5H), 1,24-0,96 (m, 5H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

Composto 65



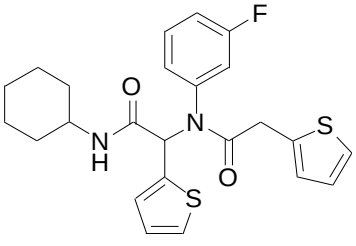
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,27 (m, 11H), 5,75 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 8H); MS: 479,2 $(M+1)^+$.

Composto 116



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,37-6,63 (m, 11H), 6,24 (s, 1H), 3,79(s, 1H), 3,64-3,54 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,26-0,97 (m, 5H); MS: 481,2 $(M+1)^+$.

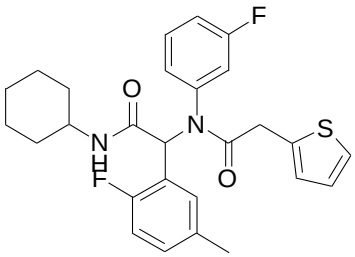
Composto 94



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,10 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,37-6,71 (m, 10H),

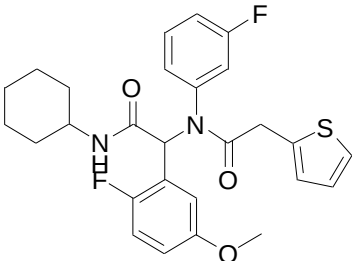
6,29 (s, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,24-1,03 (m, 5H); MS: 457,1 $(M+1)^+$.

Composto 127



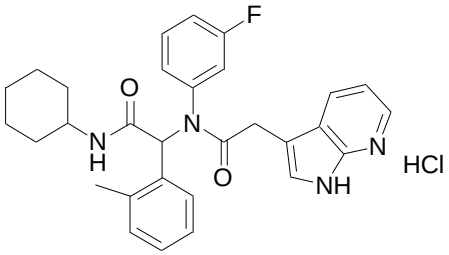
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,13 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,64 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,23-1,00 (m, 5H); MS: 483,1 $(M+1)^+$.

Composto 128



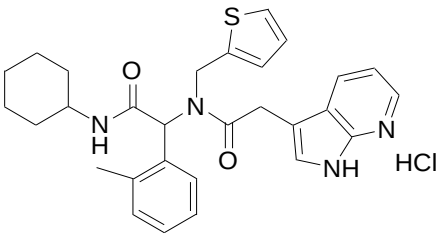
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,19 (d, 1H, *J*=7,5 Hz), 7,36-6,34 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,26-0,99 (m, 5H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

Composto 203



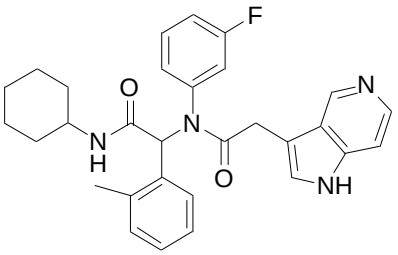
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,05 (s, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,13-7,76 (m, 2H), 7,31-6,61 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,66-3,37 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,23-0,95 (m, 5H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Composto 213



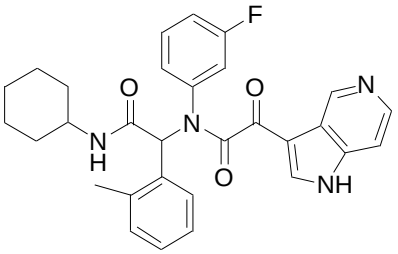
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,03 (s, 1H), 8,33-7,96 (m, 3H), 7,50-5,66 (m, 10H), 5,00-3,87 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 2,19 (s, 1,5H), 1,78-1,51 (m, 6,5H), 1,29-1,04 (m, 5H); MS: 501,2 (M+1)$^+$.

Composto 261



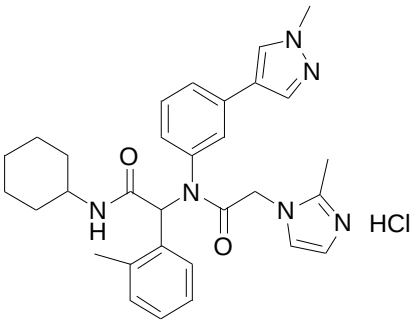
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,02 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27-6,63 (m, 12H), 6,26 (s, 1H), 3,73-3,51 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,27-0,93 (m, 5H); MS: 499,1 (M+1)$^+$.

Composto 269



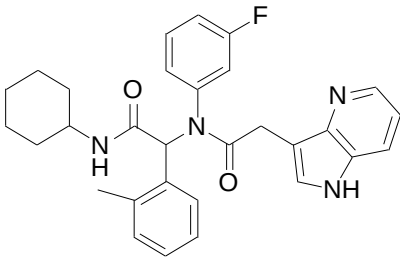
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47-6,75 (m, 12H), 6,41 (s, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,91-1,56 (m, 5H), 1,35-0,85 (m, 5H); MS: 513,1 (M+1)$^+$.

Composto 223



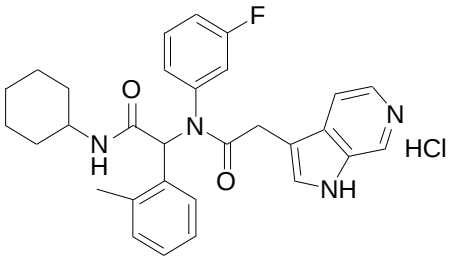
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 14,30-14,24 (m, 1H), 8,03-6,83 (m, 13H), 6,17 (s, 1H), 5,03-4,66 (m, 2H), 3,89-3,52 (m, 4H), 2,49-2,37 (m, 6H), 1,75-1,71 (m, 5H), 1,25-1,06 (m, 5H); MS: 525,3 (M+1)$^+$.

Composto 275



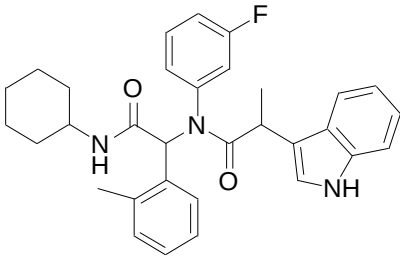
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01-6,72 (m, 12H), 6,27 (s, 1H), 3,66-3,17 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

Composto 276



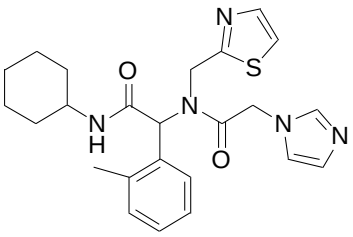
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 14,92 (d, 1H, J=1,6 MHz), 12,74 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,25-6,72 (m, 12H), 6,25 (s, 1H), 3,77-3,53 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-0,97 (m, 5H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

Composto 283



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,87 (s, 1H), 7,95-6,23 (m, 15H), 3,75-3,50 (m, 2H), 2,41 (s, 1,43 H), 2,13 (s, 1,59H), 1,77-1,54 (m, 5H), 1,39-1,09 (m, 8H); MS: 512,2 $(M+1)^+$.

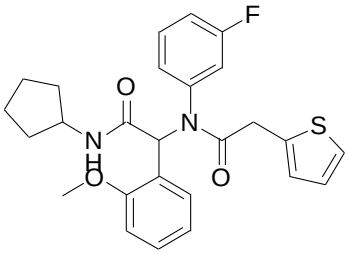
Composto 304



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J=7,6 MHz), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J=3,2 MHz), 7,45 (d, 1H, J=3,2 MHz), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, 1H,

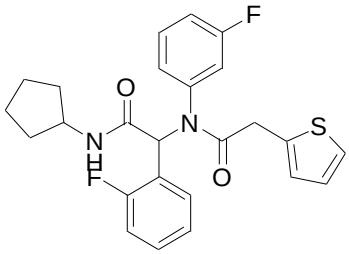
J=7,6 MHz), 6,17 (s, 1H), 5,38 (d, 2H, J=4,0 MHz), 5,10 (d, 1H, J=18,4 MHz), 4,83 (d, 1H, J=18,4 MHz), 3,61 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,99 (m, 5H); MS: 452,1 $(M+1)^+$.

Composto 26



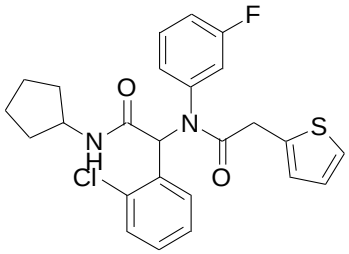
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J = 8), 7,36-6,62 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 5H), 1,24 (m, 1H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

Composto 43



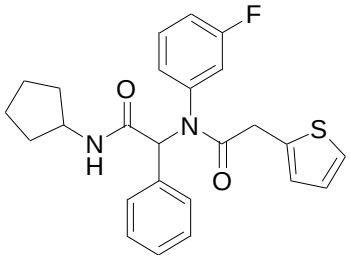
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,25 (d, 1H, J = 8), 7,36-6,74 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 5H), 1,25 (m, 1H); MS: 455,1 $(M+1)^+$.

Composto 44



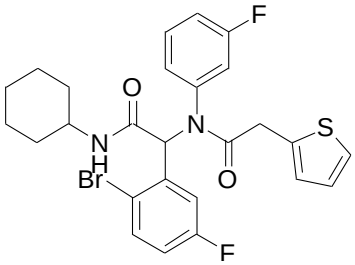
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,29 (d, 1H, J = 8), 7,35-6,72 (m, 9H), 6,34 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 5H), 1,26 (m, 1H); MS: 471,1 $(M+1)^+$.

Composto 45



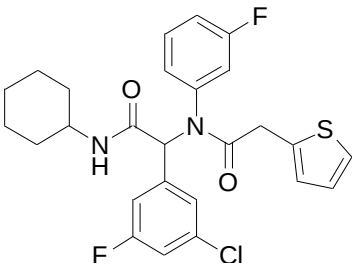
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J = 8), 7,35-6,72 (m, 10H), 6,06 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 5H), 1,28(m, 1H); MS: 437,1 $(M+1)^+$.

Composto 129



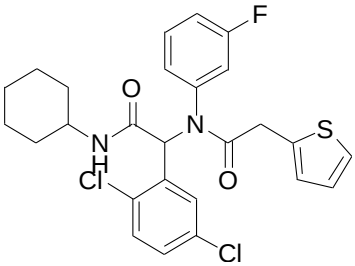
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,35 (d, 1H, J = 7,5), 7,62-6,64 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,69-3,04 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 547,0, 549,0 $(M+1)^+$.

Composto 102



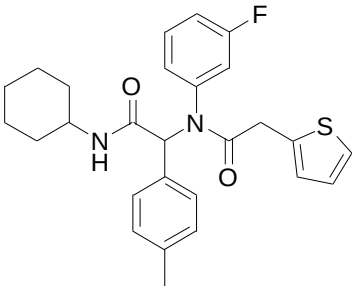
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,14 (d, 1H, J = 7,5), 7,37-6,74 (m, 9H), 6,02 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 503,1, 505,1 $(M+1)^+$.

Composto 103



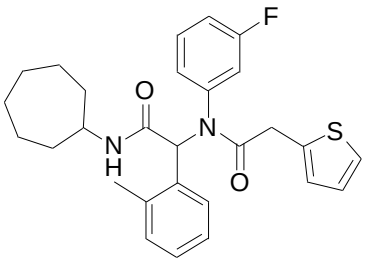
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,35 (d, 1H, J = 7,5), 7,41-6,74 (m, 8H), 6,30 (s, 1H), 3,66-3,52 (m, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-1,02 (m, 5H); MS: 519,1, 521,1 $(M+1)^+$.

Composto 78



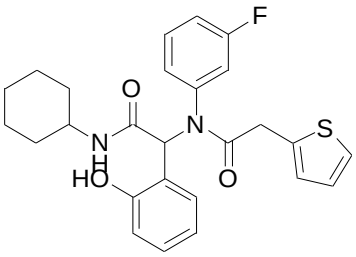
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,97 (d, 1H, J = 7,5), 7,34-6,74 (m, 10H), 6,02 (s, 1H), 3,57 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 80



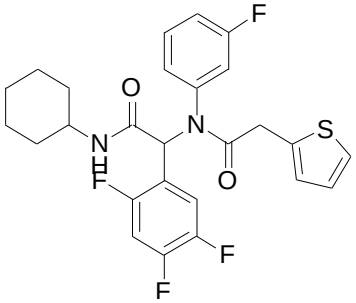
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05 (d, 1H, J = 7), 7,77-6,72 (m, 10H), 6,23 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,25 (m, 12H); MS: 479,2 $(M+1)^+$.

Composto 67



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,70 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 7,5), 7,35-6,44 (m, 11H), 6,20 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,24-1,00 (m, 5H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

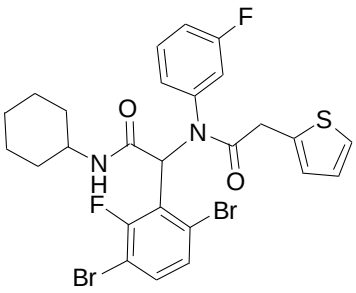
Composto 106



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,22 (d, 1H, J = 7,5), 7,52-6,75 (m, 8H), 6,23 (s,

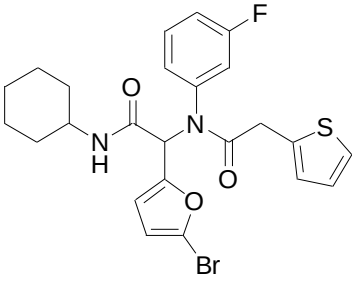
1H), 3,62 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,35-1,00 (m, 5H); MS: 505,1 $(M+1)^+$.

Composto 114



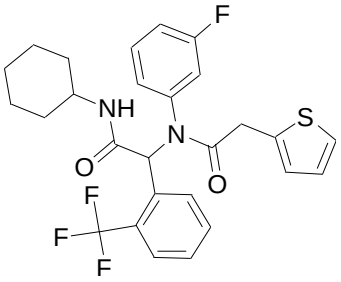
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (d, 1H, J = 7,5), 7,73-6,78 (m, 8H), 6,39 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,35-1,00 (m, 5H); MS: 624,9 $(M+1)^+$.

Composto 87



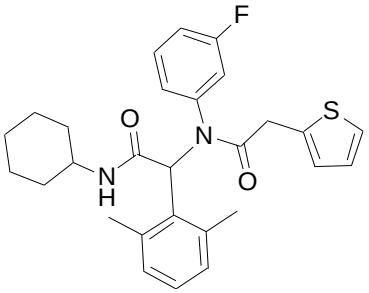
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,13 (d, 1H, J = 7,5), 7,35-6,73 (m, 5H), 6,30 (d, 1H, J = 3,3), 6,12 (s, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 3,3), 3,60 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,30-1,00 (m, 5H); MS: 519,0 $(M+1)^+$.

Composto 108



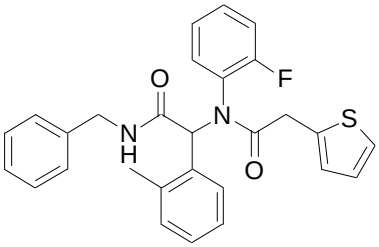
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (d, 1H, J = 7,5), 7,65-6,73 (m, 8H), 6,40 (s, 1H), 3,59(m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,39-1,00 (m, 5H); MS: 519,1 $(M+1)^+$.

Composto 130



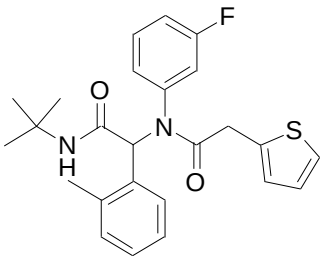
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,79 (m, 2H), 7,45-6,67 (m, 7H), 6,40 (s, 1H), 5,85-5,64 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 2,15-1,50 (m, 11H), 1,25-1,07 (m, 5H); MS: 479,2 $(M+1)^+$.

Composto 394



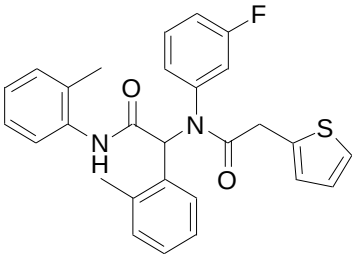
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,66 (m, 1H), 7,36-6,74 (m, 14H), 6,34 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); MS: 473,1 $(M+1)^+$.

Composto 109



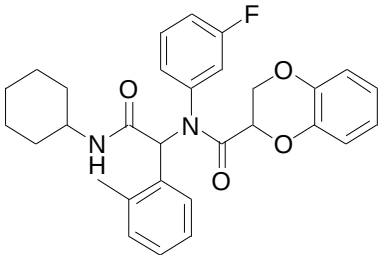
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,76 (br, 2H), 7,34-6,74 (m, 9H), 6,22 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS: 439,1 $(M+1)^+$.

Composto 110



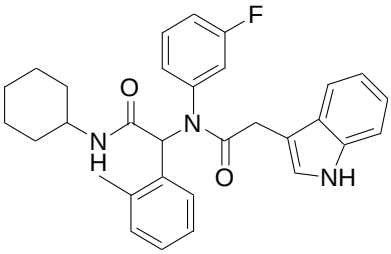
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,63 (s, 1H), 7,36-6,76 (m, 13H), 6,50 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10(s, 3H); MS: 471,1 $(M-1)^-$.

Composto 125



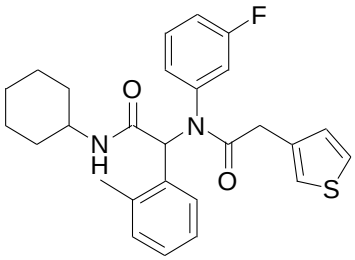
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,10 (d, 1H, J = 7,5), 7,09-6,65 (m, 12H), 6,45 (s, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,38-1,03 (m, 5H); MS: 503,2 $(M+1)^+$.

Composto 126



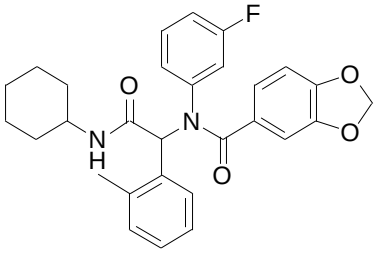
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,80 (s, 1H), 7,96-6,70 (m, 13H), 6,28 (s, 1H), 3,64-3,42 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 498,2 $(M+1)^+$.

Composto 150



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,97 (d, 1H, J = 7,5), 7,74-6,74 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

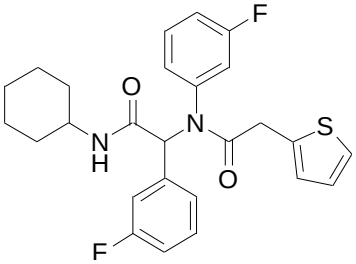
Composto 132



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,09 (d, 1H, J = 7,5), 7,15-6,73 (m, 11H), 6,45 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H);

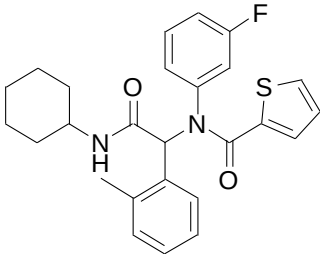
MS: 489,2 $(M+1)^+$.

Composto 137



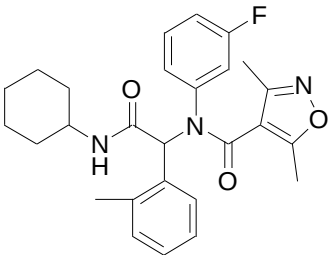
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,07 (d, 1H, J = 7,5), 7,30-6,73 (m, 11H), 6,06 (s, 1H), 3,58 (m, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 469,1 $(M+1)^+$.

Composto 138



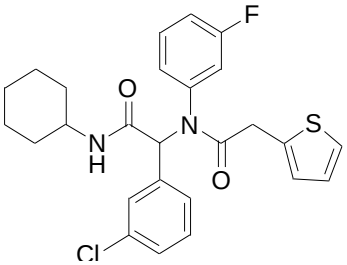
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,06 (d, 1H, J = 7,5), 7,65 (d, 1H, J = 3,2), 7,15-6,55 (m, 8H), 6,41 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

Composto 139



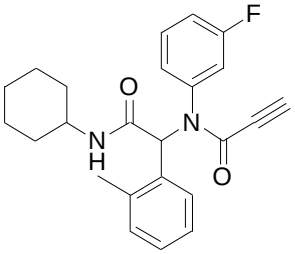
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,19 (d, 1H, J = 7,5), 7,29-6,83 (m, 8H), 6,51(s, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 464,2 $(M+1)^+$.

Composto 107



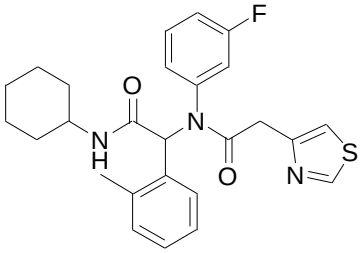
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,10 (d, 1H, J = 7,5), 7,30-6,87 (m, 10H), 6,74 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,34-0,95 (m, 5H); MS: 485,1, 487,1 $(M+1)^+$.

Composto 142



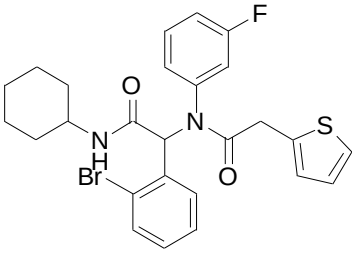
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,07 (d, 1H, J = 7,5), 7,21-6,76 (m, 8H), 619 (s, 1H), 4,24(s, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,32-0,98 (m, 5H); MS: 393,2 $(M+1)^+$.

Composto 158



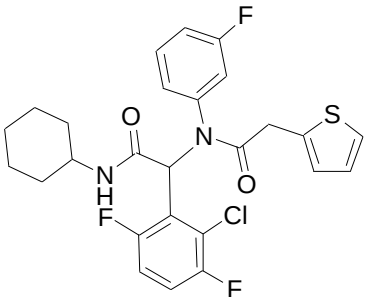
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,96 (s, 1H), 7,99-6,54 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,65 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 466,2 $(M+1)^+$.

Composto 104



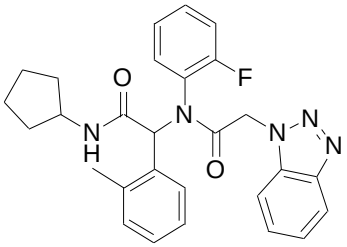
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,25 (d, 1H, J = 7,5), 7,70-6,74 (m, 9H), 6,28 (s, 1H), 3,63 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 529,1, 531,1 $(M+1)^+$.

Composto 105



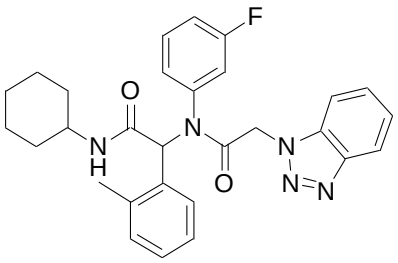
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (d, 1H, J = 7,5), 7,76-6,77 (m, 8H), 6,46 (m, 2H), 3,62 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 521,1 (M+1)$^+$.

Composto 5



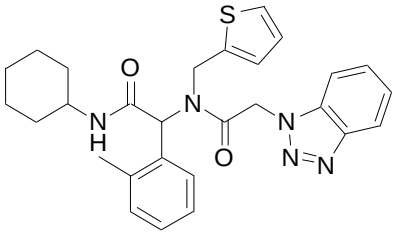
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,28-6,74 (m, 13H), 6,26 (s, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,57-1,23 (m, 6H); MS: 486,2 (M+1)$^+$.

Composto 151



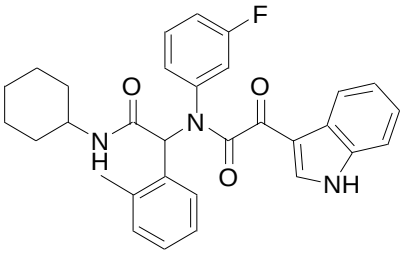
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-6,78 (m, 12H), 6,19 (s, 1H), 5,58-5,15 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,69-1,53 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 500,2 (M+1)$^+$.

Composto 157



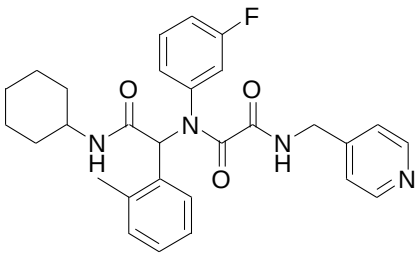
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,26-6,64 (m, 12H), 6,21 (s, 1H), 6,06-4,47 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,69-1,47 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 502,2 (M+1)$^+$.

Composto 262



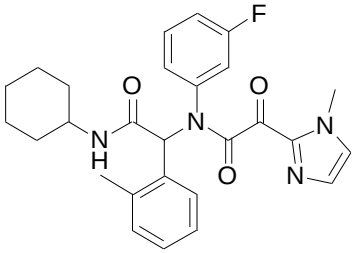
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,22 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 5,7), 7,46-6,74 (m, 11H), 6,40 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,60 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 512,1 $(M+1)^+$.

Composto 270



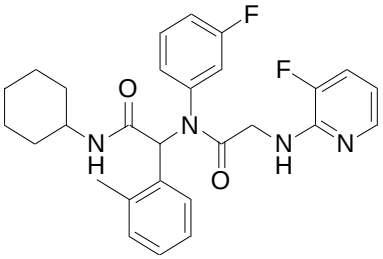
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,50 (m, 1H), 8,68 (d, 2H, J = 4,5), 8,15 (d, 1H, J = 5,7), 7,38-6,74 (m, 9H), 6,22 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 503,1 $(M+1)^+$.

Composto 284



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,28 (d, 1H, J = 5,7), 7,55 (s, 1H), 7,29-6,79 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,79-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 477,1 $(M+1)^+$.

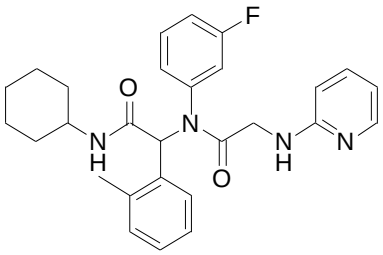
Composto 301



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,78 (m, 3H), 7,38-6,55 (m, 10H), 6,22(s,

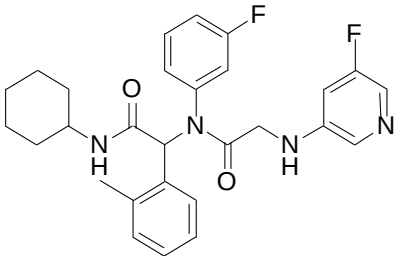
1H), 3,94 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,00 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

Composto 316



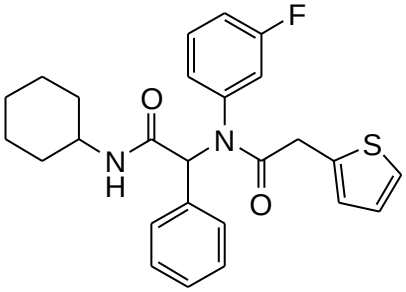
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,88 (m, 3H), 7,35-6,46 (m, 11H), 6,22 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 475,1 $(M+1)^+$.

Composto 310



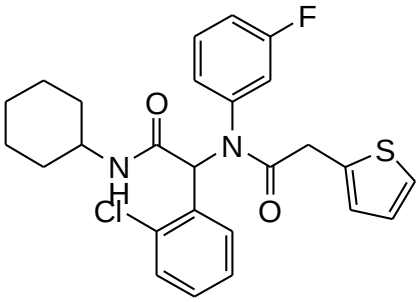
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-7,68 (m, 4H), 7,23-6,46 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 3,84-3,35 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

Composto 30



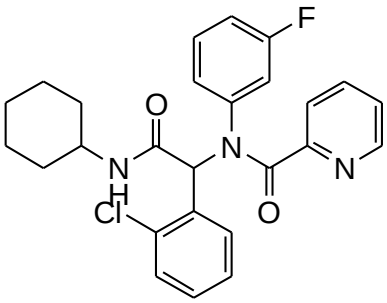
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,02 (d, 1H, J=5,7), 7,35-6,72 (m, 11H), 6,07 (s, 1H), 3,61-3,58 (m, 3H), 1,72-1,63 (m, 5H), 1,24-1,14 (m, 5H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

Composto 31



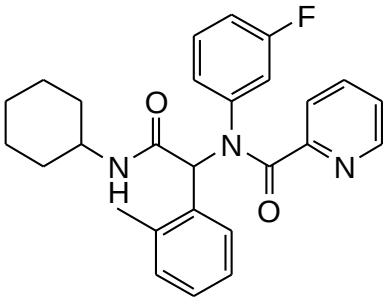
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,25-8,23 (d, 1H, J=6), 7,74-6,73 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 485,1 $(M+1)^+$.

Composto 56



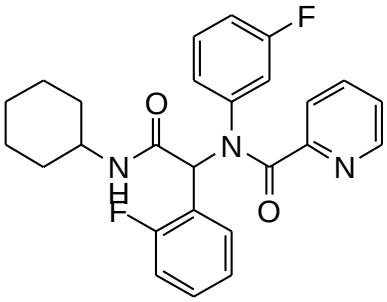
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,38-8,32 (m, 2H), 7,73-6,68 (t, 1H), 7,39-6,73 (m, 10H), 5,75 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,30-1,02 (m, 5H); MS: 466,1 $(M+1)^+$.

Composto 32



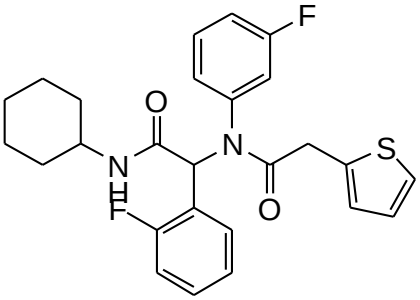
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,32 (s, 1H), 8,18(br, 1H),7,73-7,67 (t, 1H), 7,36-6,73 (m, 10H), 6,45 (s, 1H), 3,69-3,66 (m 1H), 2,41 (s, 3H), 1,76-1,57 (m, 5H), 1,28-1,03 (m, 5H); MS: 446,2 $(M+1)^+$.

Composto 33



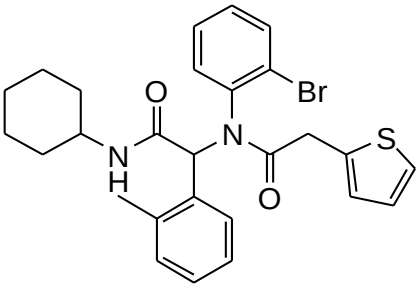
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,32-8,28 (m, 2H), 7,71-7,69 (t, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H,J = 7,8), 7,26-6,77 (m, 9H), 6,53 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,29-1,07 (m, 5H); MS: 450,1 $(M+1)^+$.

Composto 34



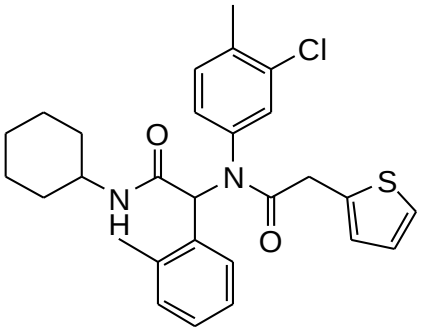
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,18-8,15 (d, 1H,J=6,9), 7,36-7,34 (d, 1H,J=8,1), 7,24-6,84 (m, 7H), 6,74-6,73 (d,1H,J=2,7), 6,30 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,29-0,97 (m, 5H); MS: 469,1 $(M+1)^+$.

Composto 98



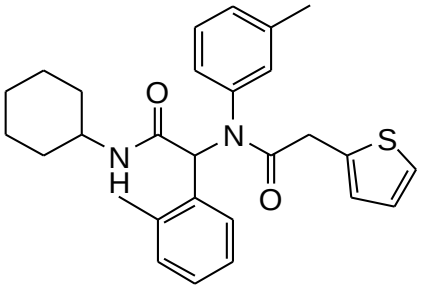
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,38-8,35 (d, 1H,J=8,1), 7,79-7,77 (d, 1H,J=7,5), 7,42-6,63 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 2,54 (s,3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,27-0,88 (m, 5H); MS: 525,1 $(M+1)^+$.

Composto 117



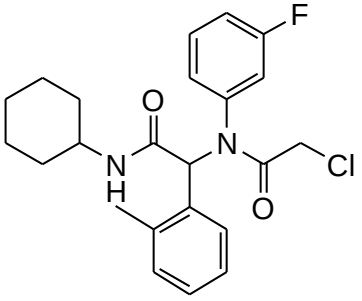
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,95 (br, 1H), 7,36-6,47 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 3H), 2,32 (s,3H), 2,18 (s,3H),1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 495,1 $(M+1)^+$.

Composto 99



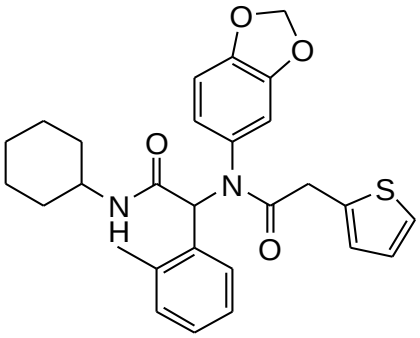
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,92-7,89 (d, 1H, J=7,5), 7,71 (br, 1H), 7,35-7,33 (b, 1H, J=6,3), 7,09-6,31 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 3,61-3,45 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22-1,96 (m, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,92 (m, 5H); MS: 461,2 $(M+1)^+$.

Composto 118



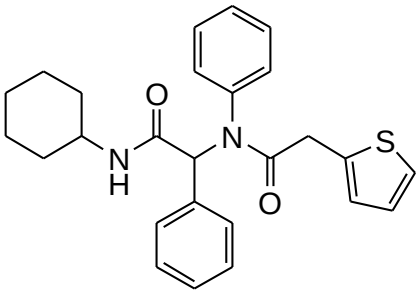
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-8,02 (d, 1H, J=8,1), 7,90-7,61 (br, 1H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,87-6,82 (t, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,21 (s, 1H), 4,17-3,88 (q, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 417,1 $(M+1)^+$.

Composto 101



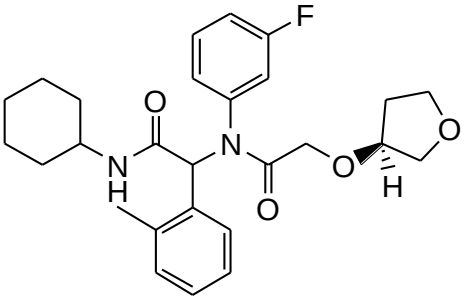
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,97-5,98 (m, 11H), 5,89 (s, 1H), 3,69-3,53 (m, 3H), 2,36-2,33 (m, 3H), 1,77-1,53 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 491,2 $(M+1)^+$.

Composto 100



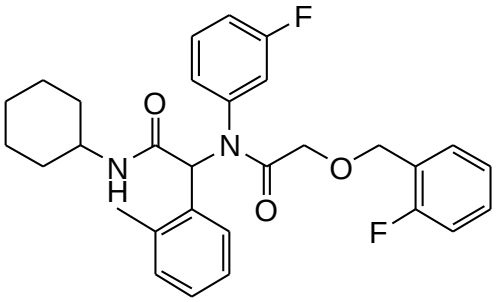
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,96-7,94 (d, 1H, J=7,5), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 8H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,59-3,50 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 433,2 $(M+1)^+$.

Composto 251



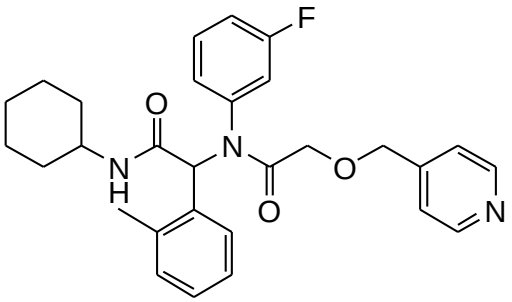
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,02 (d, 1H, J=4,2), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,21 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,82-1,53 (m, 7H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 469,2 $(M+1)^+$.

Composto 222



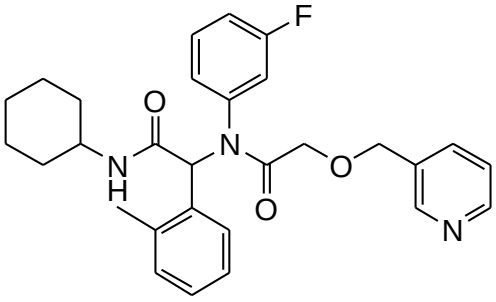
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,01 (d, 1H, J=7,5H), 7,40-6,70 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 4,01-4,62 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 507,2 $(M+1)^+$.

Composto 229



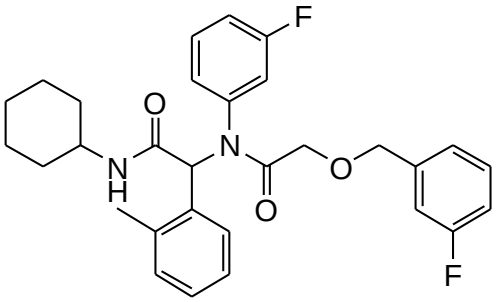
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,51-8,48 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, 1H, J=7,2H), 7,27-7,25 (d, 2H, J = 6), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08-3,77 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

Composto 233



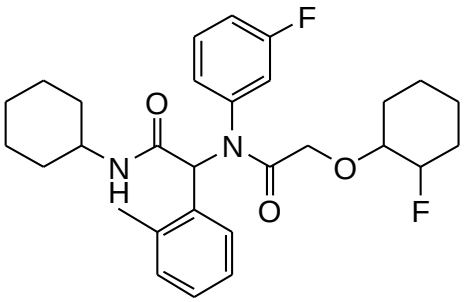
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,49-8,48 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H, J=5,7), 7,37-6,72 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,04-3,74 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

Composto 234



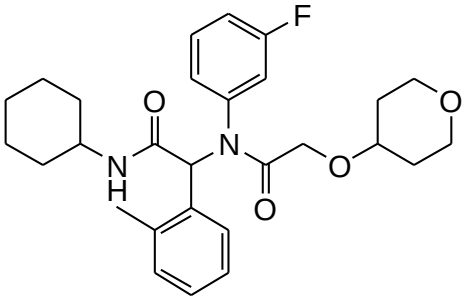
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-8,03 (d, 1H, J=7,2), 7,37-6,71 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,03-3,72 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 507,2 $(M+1)^+$.

Composto 235



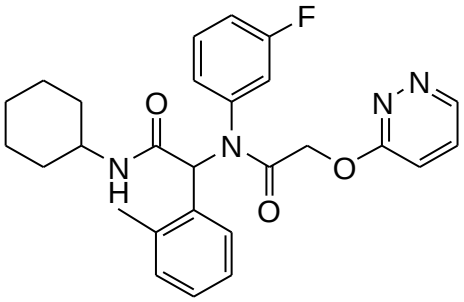
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,00 (d, 1H, J=7,8), 7,10-6,69 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24(s, 1H), 4,06-3,76 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,49 (m, 9H), 1,30-0,95 (m, 9H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Composto 259



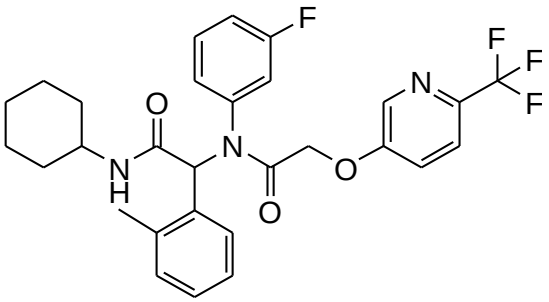
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-8,01 (d, 1H, J=4,8), 7,10-6,70 (m, 7H), 6,21 (s, 1H), 3,96-3,61 (m, 5H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 7H); MS: 483,1 $(M+1)^+$.

Composto 273



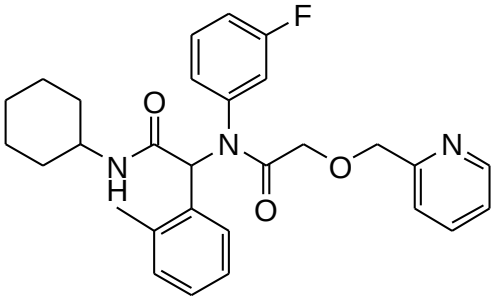
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,13-6,48 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,67-4,35 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 477,1 $(M+1)^+$.

Composto 274



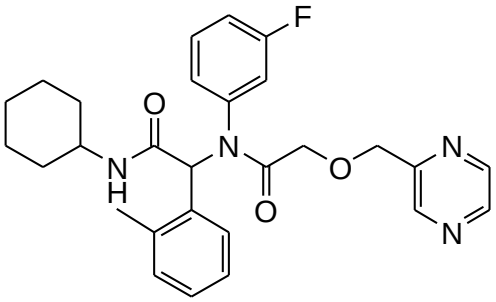
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,35 (s, 1H), 8,05-8,03 (br, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H, J=6,6), 7,45-6,75 (m, 8H), 6,20(s, 1H), 4,91-4,46 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 539,3 $(M+1)^+$.

Composto 281



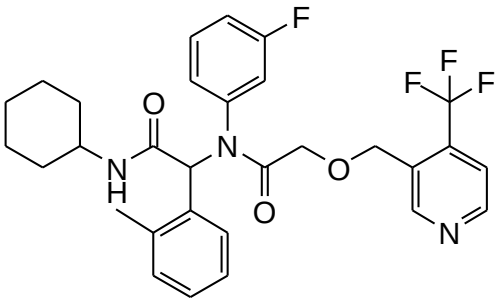
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,37-6,71 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09-3,80 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 490,1 $(M+1)^+$.

Composto 282



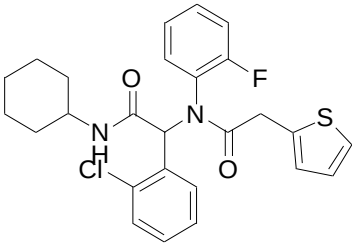
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,79 (br, 1H), 7,10-6,71 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,14-3,85 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 491,1 $(M+1)^+$.

Composto 303



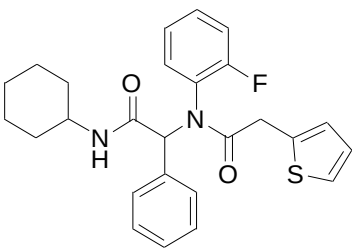
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,38 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,35-6,70 (m, 8H), 6,20 (s, 1H), 4,82-4,56 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,27-0,95 (m, 5H); MS: 544,1 $(M+1)^+$. .

Composto 35



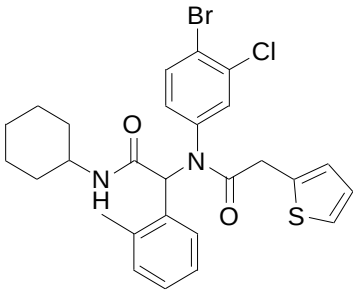
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,15-8,13 (d, 1H, J = 8,4), 8,02-7,99 (d, 1H, J = 1,2), 7,99-6,74 (m, 10H), 6,49 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,32-1,0,85 (m, 5H); MS: 485,1 $(M+1)^+$.

Composto 36



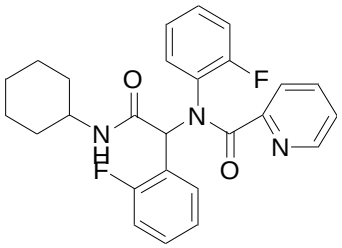
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-7,99 (d, 1H, J = 7,5), 7,92-7,89 (t, 1H), 7,35-6,88 (m, 9H), 6,72 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,61-3,52 (m, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,28-0,88 (m, 5H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

Composto 73



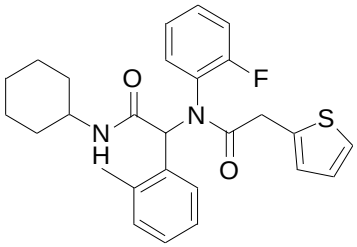
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,35 (m, 2H), 7,11-6,88 (m, 9H), 6,24 (s, 2H), 3,67-3,58 (m, 3H), 2,33(s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,85 (m, 5H); MS: 561,0 $(M+1)^+$.

Composto 60



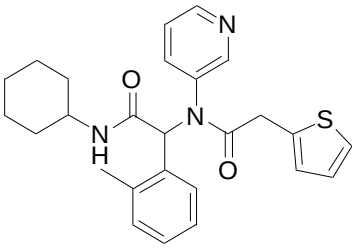
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,25-6,60 (m, 13H), 6,53 (s, 1H), 3,75-3,35 (s, 1H), 2,49-1,52 (m, 5H), 1,31-0,89 (m, 5H); MS: 450,1 $(M+1)^+$.

Composto 39



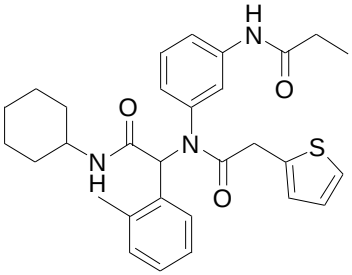
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,10-8,09 (d, 1H, J = 2,1), 7,96-7,93 (d, 1H, J = 7,5), 7,36-7,35 (d, 1H, J = 1,2), 7,33-6,67 (m, 8H), 6,32 (s, 1H), 3,75-3,54 (m, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,89-1,56 (m, 5H), 1,24-1,19 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 111



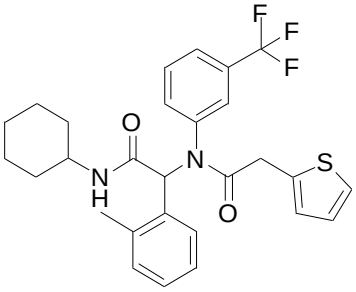
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,28-8,26 (d, 1H, J = 10,2), 8,04-8,02 (d, 1H J = 7,5), 7,36-6,63 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 3,67-3,5 5(m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,714-1,56 (m, 5H), 1,25-1,15 (m, 5H); MS: 448,2 $(M+1)^+$.

Composto 112



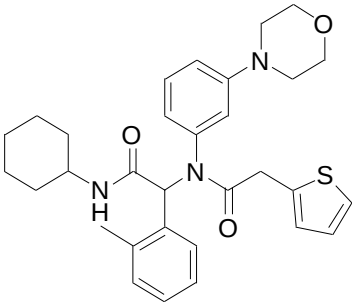
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,1-9,65 (m, 1H), 7,05-6,74 (m, 11H), 6,20 (s, 1H), 3,59-3,52 (m, 3H), 2,50-2,26 (m, 5H), 1,25 (m, 12H); MS: 518,2 $(M+1)^+$.

Composto 122



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,48-6,67 (m, 10H), 6,28 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 515,2 $(M+1)^+$.

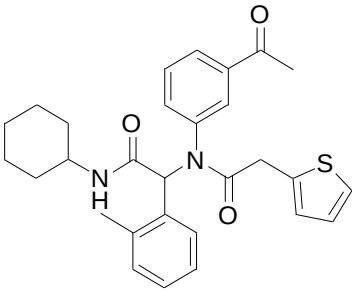
Composto 123



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7,91-7,82 (m, 1H), 7,66-7,33 (m, 2H), 7,07-6,68

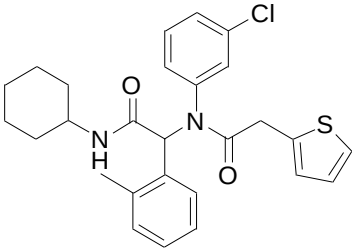
(m, 10H), 6,22 (s, 1H), 6,15-5,85 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 7H), 3,00-2,68 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 532,2 $(M+1)^+$.

Composto 131



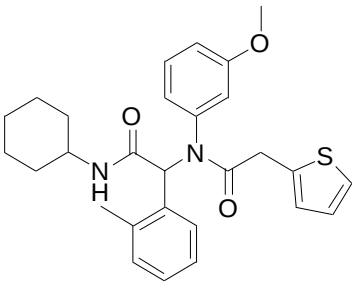
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,69-7,67 (d, 1H, J = 7,5), 7,35-6,77 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 3,66-3,31 (m, 3H), 2,50-2,24 (m, 6H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 489,2 $(M+1)^+$.

Composto 140



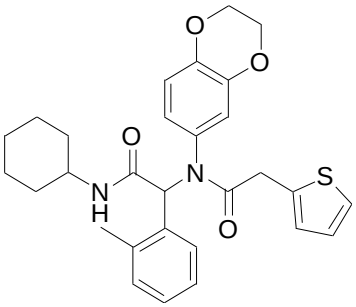
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,85 (m, 2H), 7,36-6,68 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,66-3,32 (m, 3H), 2,35(s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 481,1 $(M+1)^+$.

Composto 124



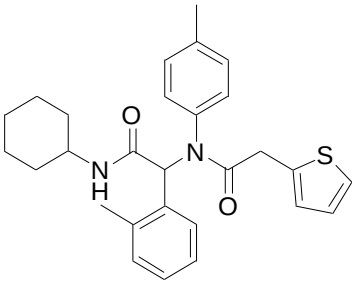
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,91 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,07-6,67 (m,8H), 6,23-6,01 (m, 2H), 3,67-3,42 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 477,2 $(M+1)^+$.

Composto 149



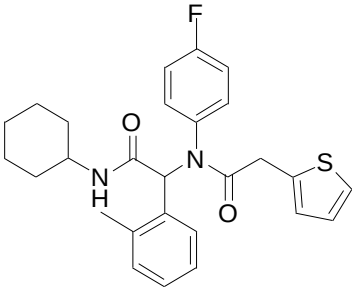
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,3 (m, 2H), 7,08-6,70 (m, 7H), 6,19 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 4H), 3,65-3,48 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71-1,51 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 505,2 $(M+1)^+$.

Composto 144



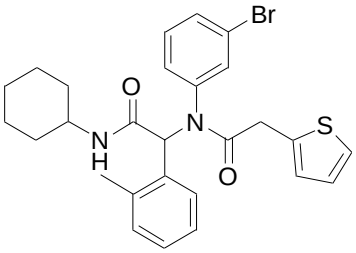
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,91-7,88 (d, 1H, J = 7,8), 7,34-7,33 (s, 1H), 7,09-6,68 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 3,60-3,31 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 462,2 $(M+1)^+$.

Composto 145



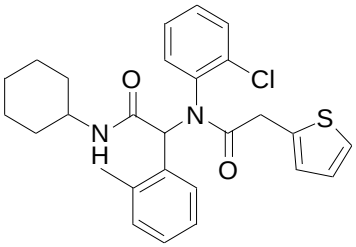
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,96-7,93 (d, 2H, J = 6,9), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,11-6,65 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,47 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 146



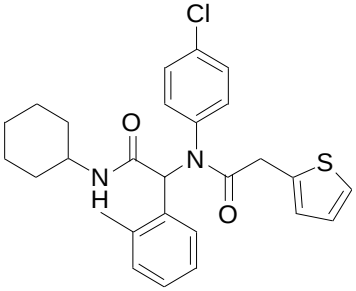
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,21-7,99 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,09-6,71 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,94 (m, 5H); MS: 527,1 $(M+1)^+$.

Composto 147



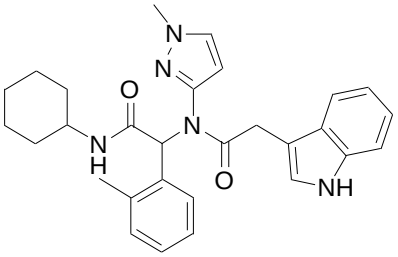
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H, J = 7,5), 7,36-6,64 (m, 10H), 6,37 (s, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,35-0,78 (m, 5H); MS: 481,1 $(M+1)^+$.

Composto 148



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98-7,96 (d, 2H, J = 7,5), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,11-6,67 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,66-3,31 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,97 (m, 5H); MS: 481,1 $(M+1)^+$.

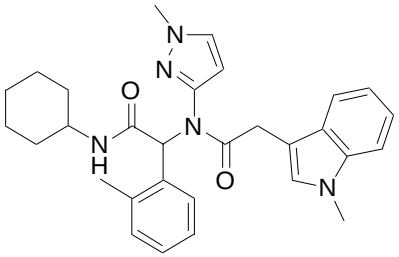
Composto 238



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,82 (s, 1H), 8,10-8,07 (d, 1H, J = 7,8), 7,52-

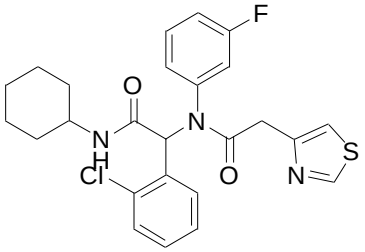
6,58 (m, 10H), 6,14 (s, 1H), 5,87-5,86 (d, 1H, J = 2,1), 3,61-3,37 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 5H), 1,29-1,06 (m, 5H); MS:484,3 $(M+1)^+$.

Composto 244



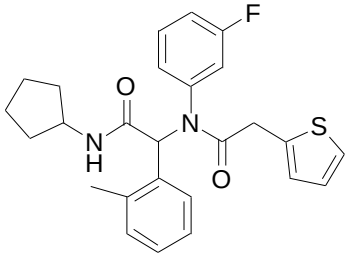
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,11-8,09 (d, 1H, J = 7,6), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,11-6,75 (m, 7H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,63-1,50 (m, 5H), 1,47-1,09 (m, 5H); MS:498,3 $(M+1)^+$.

Composto 307



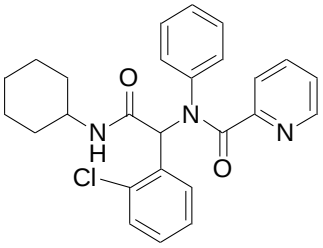
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,98-8,97 (d, 1H, J = 1,6), 8,27-8,25 (d, 1H, J = 6,0), 7,69 (s, 1H), 7,39-6,76 (m, 8H), 6,35(s, 1H), 3,67-3,53 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS:486,0 $(M+1)^+$.

Composto 8



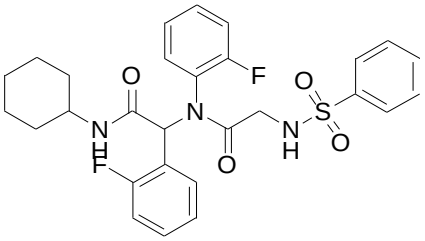
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-6,72 (m, 10H), 6,39 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 2H); MS: 451,1 $(M+1)^+$.

Composto 4



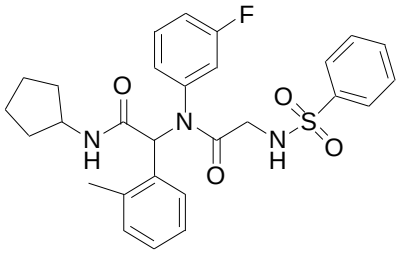
^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8,41-8,35 (m, 1H), 7,56-6,92 (m, 13H), 6,65 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,42-1,11 (m, 6H); MS: 448,1 $(M+1)^+$.

Composto 10



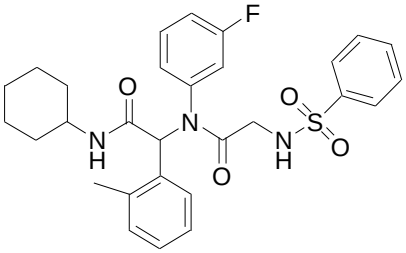
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84- 7,75 (m, 3H), 7,62-7,48 (m, 3H), 7,23-6,73 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,50-3,49 (m, 2H), 1,92-1,59 (m, 4H), 1,54-0,95 (m, 6H); MS: 542,2 $(M+1)^+$.

Composto 28



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,69-7,49 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J=8,1MHz), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 2H); MS: 524,1 $(M+1)^+$.

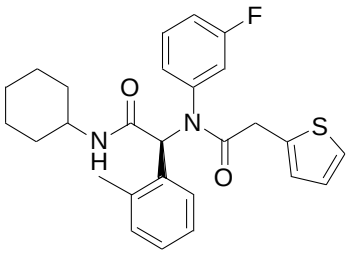
Composto 29



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,11-6,81

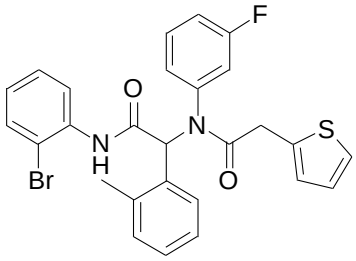
(m, 5H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J=8,1), 3,75 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H); MS: 538,2 $(M+1)^+$.

Composto 54



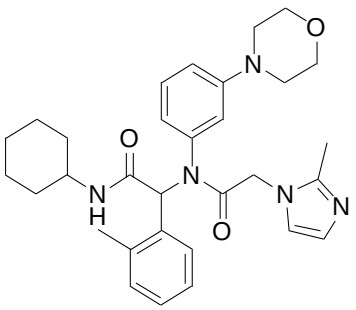
O isômero único foi isolado através de HPLC quiral,1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,15-6,72 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,56 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 465,2 $(M+1)^+$.

Composto 164



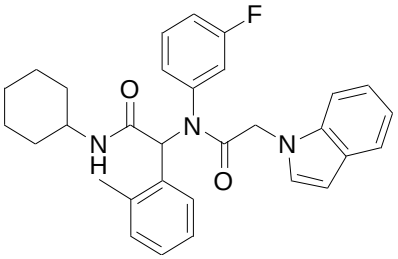
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 8,34 (d, 1H, J=12,3 MHz), 7,65 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 4H), 6,94-6,70 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); MS: 366,1 $(M+1)^+$.

Composto 231



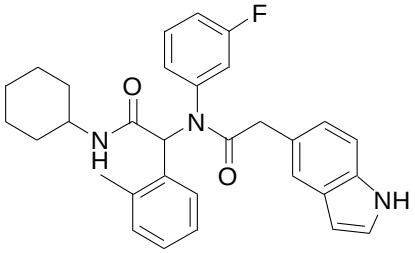
^{1}H NMR (CDCl3, 300MHz), δ 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,66-1,26 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 6H); MS: 530,3 $(M+1)^+$.

Composto 271



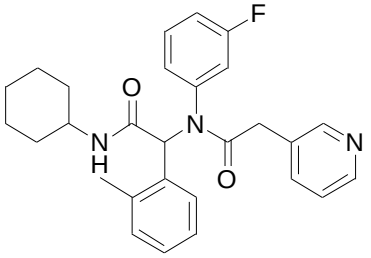
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7,56 (d, 1H, J=6,0 MHz), 7,15-7,07 (m, 6H), 6,92-6,87 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J=1,8 MHz), 6,36 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,89-1,56 (m, 4H), 1,30-1,04 (m, 6H); MS: 498,1 $(M+1)^+$.

Composto 297



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ 8,11 (s, 1H), 7,27-6,79 (m, 11H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 7,2), 3,84 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,34-0,89 (m, 6H); MS: 498,1 $(M+1)^+$.

Composto 288 e seu sal HCL

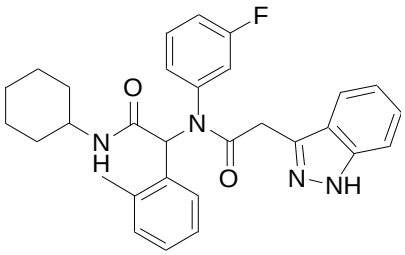


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ 8,45 (d, 1H, J=3,6), 8,19 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=7,6), 7,24-6,75 (m, 8H), 6,38 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,98-1,61 (m, 4H), 1,33-1,07 (m, 6H); MS: 460,1 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

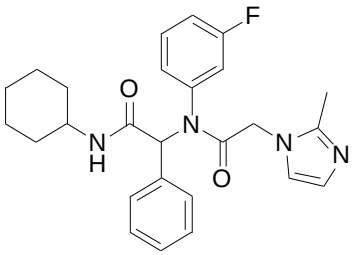
^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz), δ ppm: 8,74-8,73 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,01-7,87 (m, 3H), 7,12-6,71 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,79-3,56 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 5H); MS: 460,1 $(M+1)^+$.

Composto 289



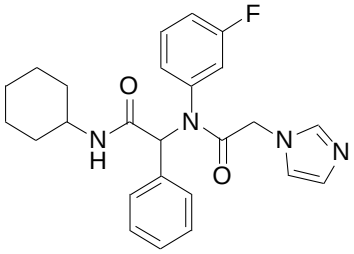
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ 9,91 (s, 1H), 7,68-6,79 (m, 12H), 6,47 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,33-1,10 (m, 5H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

Composto 295



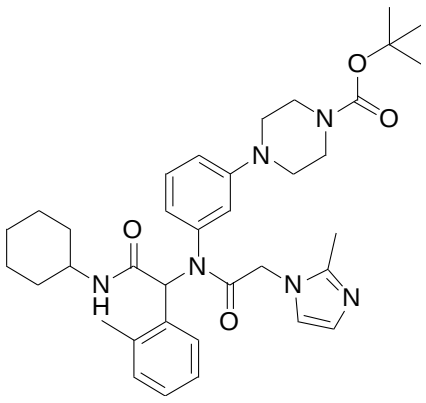
^{1}H NMR (CDCl3, 400MHz), δ 7,23-6,77 (m, 9H), 6,05 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,52 (m, 5H), 1,33-1,10 (m, 5H); MS: 449,1 $(M+1)^+$.

Composto 296



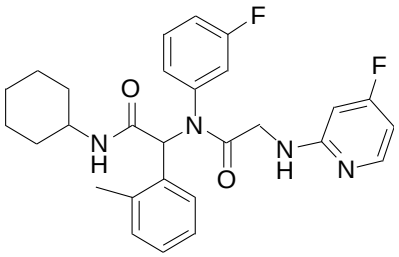
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ 7,52-6,94 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 5,42 (, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 1,93-1,07 (m, 10H); MS: 435,1 $(M+1)^+$.

Composto 232



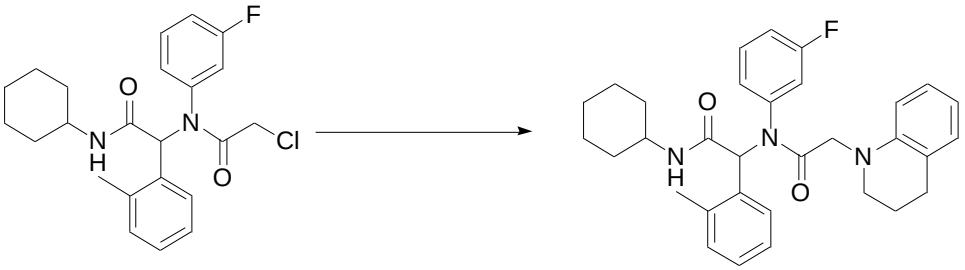
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,90-9,65 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 6,21-5,80 (m, 1H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,88-1,61 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,33-0,91 (m, 5H); MS: 629,4 $(M+1)^+$.

Composto 287



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-6,71 (m, 11H), 6,44-6,38 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

<u>Exemplo 2: Preparação do Composto 160 e seu Sal HCl</u>. O Composto 160 foi sintetizado seguindo o Esquema 2, acima usando o seguinte protocolo.



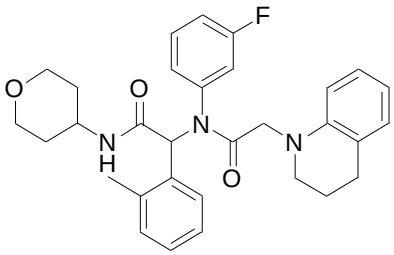
A uma mistura do Composto 118 (300 mg, 0,72 mmol), 1,2,3,4-Tetrahidro-quinolina (200 mg, 1,5 mmol) e Et_3N (300 mg, 3 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado TBAI (266 mg, 0,72 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 24 horas na mesma temperatura. A mistura resultante foi lavada com água, solução saturada de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo e a mistura bruta foi purificada por TLC para gerar o produto desejado (120 mg, 32% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,94-7,93(m, 2H), 7,14-6,19 (m, 10H), 3,86-3,57 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,63-2,66 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,81-1,51 (m, 5H), 1,27-0,92 (m, 5H); MS: 514,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7,93(br, 2H), 7,13-6,18(m, 11H), 4,09(m, 1H), 3,86-3,55(m, 3H), 3,22(m, 2H), 2,63(m, 2H), 2,36(s, 3H), 1,72-1,50(m, 7H), 1,32-0,89(m, 5H); MS: 514,3 $(M+1)^+$.

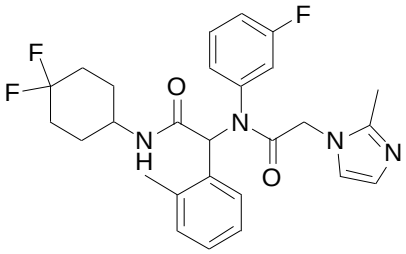
Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados através do Esquema 2 seguindo o procedimento geral previsto acima para o Composto 118. O sal HCl correspondente foi sintetizado seguindo o procedimento geral previsto no Exemplo 1, etapa B.

Composto 179



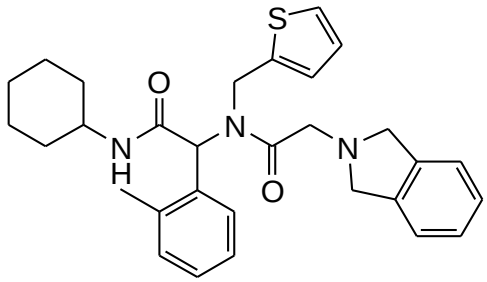
^{1}H NMR (300 MHz , DMSO-d6), δ 8,08 (d, 1H, J=6,3), 7,86 (br, 0,5H), 7,15-7,00 (m, 7H), 6,70 (d, 2H, J=7,5), 6,47 (t, 1H,), 6,21 (s, 1H, J=7,2), 6,24 (s, 1H), 6,21 (d, 1H, J=5,4), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,63 (br, 0,5H), 3,57 (br, 0,4H), 3,38-3,23 (m, 3H), 2,64 (t, 2H, J=5,7), 2,37 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,71-1,66 (br, 2H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 1H); MS: 516,2 $(M+1)^+$.

Composto 330



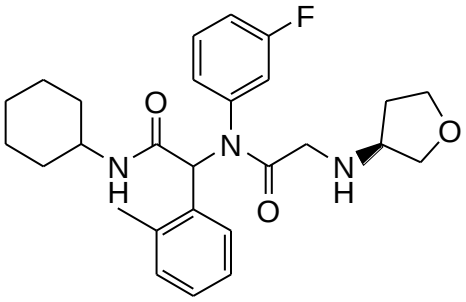
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4), δ 7,69 (br, 1H), 7,27 (br, 0,4H), 7,03-6,70 (br, 8H), 6,57-6,47 (br, 1H), 6,24 (ds, 1H), 4,58 (d, 1H, J=17), 4,39 (d, 1H, J=17), 3,81 (br, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,96-1,75 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 2H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Composto 187



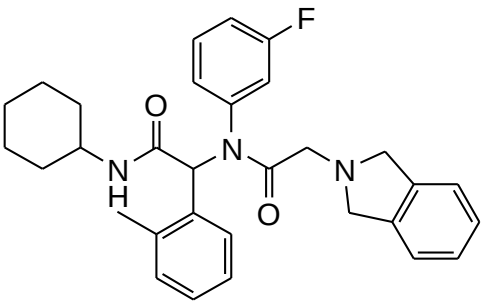
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98-7,82 (m, 1H), 7,24-6,28 (m, 10H), 5,84-5,64 (m, 1H), 5,10-4,62 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 4H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,20-1,93 (m, 3H), 1,73-1,44 (m, 4H), 1,25-0,95 (m, 6H); MS: 502,2 $(M+1)^+$.

Composto 191



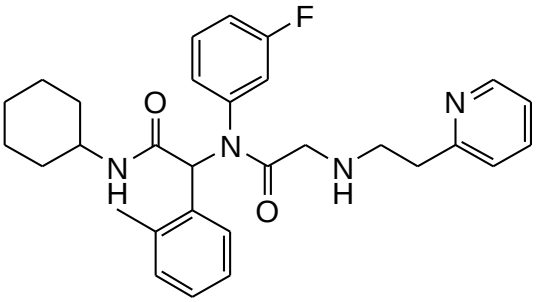
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,00 (d, 1H,J=8,1), 7,10-7,08 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,23 (s, 1H), 3,70-3,54 (m, 4H),3,21-3,12 (m, 2H), 2,91-2,85 (d, 1H, J=16,5), 2,35 (s, 3H), 1,84-1,50 (m, 7H), 1,30-0,95 (m, 6H); MS: 468,2 $(M+1)^+$.

Composto 188



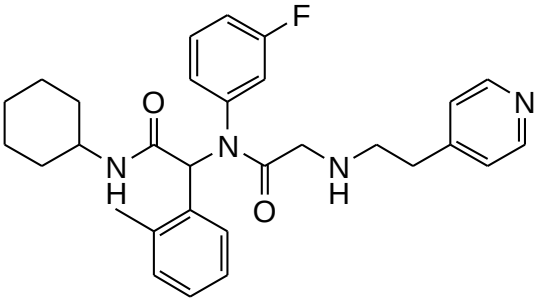
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (d, 1H,J=7,8), 7,76 (dr, 1H), 7,24-6,94 (m, 8H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,73-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,26 (s, 1H), 3,99 (s, 4H),3,64-3,62 (d, 1H, J=7,5), 3,46 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 500,2 $(M+1)^+$.

Composto 192



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,49-8,47 (d, 1H,J=4,2), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,8),6,26 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,08-2,82 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 503,3 $(M+1)^+$.

Composto 184 e seu Sal HCl

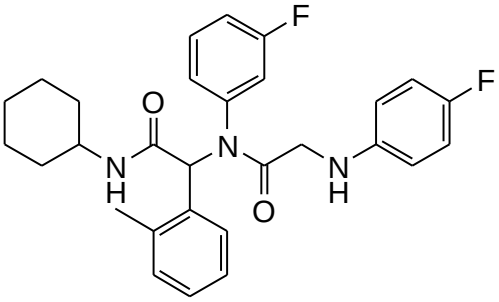


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,42-8,41 (d, 2H,J=4,2), 8,01-7,99 (d, 1H,J=5,1), 7,73 (dr, 1H), 7,21-6,94 (m, 6H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=6), 6,52 (dr, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,13-3,08 (d, 1H, J=12,3), 2,88-2,84 (d, 1H, J=12,3), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 503,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ9,25(m, 2H), 8,77(d, 2H, J = 4,5), 8,18(m, 1H), 7,80(m, 3H), 7,38-6,59(m, 8H), 6,24(s, 1H), 3,82-3,63 (m, 5H), 3,24-3,16(m, 4H), 2,38(s, 3H), 1,72-1,50(m, 7H), 1,32-1,07(m, 5H); MS: 503,3 $(M+1)^+$.

Composto 201 e seu Sal HCl

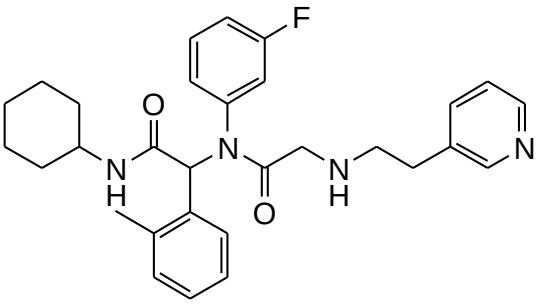


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (s, 1H), 7,86 (dr, 1H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,90-6,85 (m, 3H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,2), 6,44-6,41 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 492,2 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

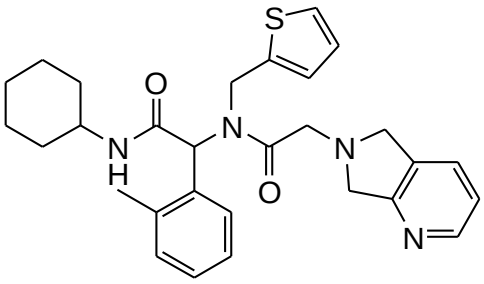
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ8,05(s, 1H), 7,85(dr, 1H), 7,12-6,86(m, 7H), 6,74-6,53(m, 3H), 6,23(s, 1H), 5,67-5,64(m, 1H), 3,70-3,61(m, 2H), 3,38-3,33(d, 1H, J=20), 2,37(s, 3H), 1,73-1,51(m, 5H), 1,28-0,98(m, 5H); MS: 492,2 $(M+1)^+$.

Composto 193



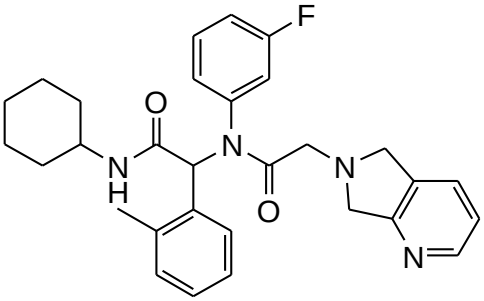
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,39-8,37 (m, 2H), 8,01-7,99 (d, 1H,J=7,5), 7,60-7,58 (d, 1H, J=8,1), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 4H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,60 (d, 1H, J=8,1), 3,17-3,12 (d, 1H, J=16,2), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 503,3 $(M+1)^+$.

Composto 206



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,35-8,33 (m, 1H), 7,96-7,65 (m, 2H), 7,26-7,11 (m, 5H), 6,98-6,72 (m, 1H), 6,54-6,26 (m, 1H), 5,80-5,62 (m, 1H), 5,05-4,63 (m, 1H), 4,26-4,22 (d, 1H, J=15,2), 4,05-3,94 (m, 4H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,72-1,43 (m, 4H), 1,23-0,76 (m, 6H); MS: 503,2 $(M+1)^+$.

Composto 209 e seu Sal HCl

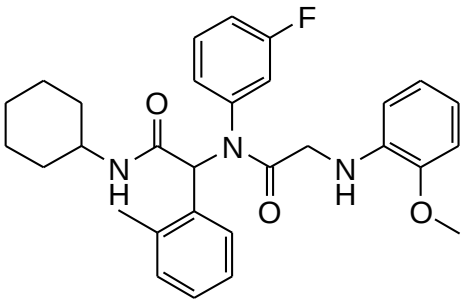


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,33-8,32 (d, 1H, J=4,4), 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,2), 7,63-7,61 (d, 2H, J=7,6), 7,19-6,95 (m, 5H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,73-6,61 (d, 1H, J=7,6), 6,25 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 4H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,44-3,40 (d, 1H, J=15,6), 3,23-3,19 (d, 1H, J=16), 2,36 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 501,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

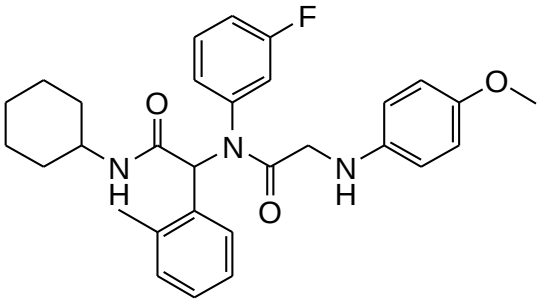
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ8,33-8,32(d, 1H, J=4,8), 8,01-7,95(m, 1H), 7,63-7,61(d, 1H, J=7,6), 7,19-6,95(m, 5H), 6,87-6,84(m, 1H), 6,73-6,71(d, 1H, J=7,6), 6,25(s, 1H), 3,99-3,90(m, 4H), 3,62(s, 1H), 3,45-3,41(d, 1H, J=16), 3,23-3,18(d, 1H, J=18), 2,37(s, 3H), 1,74-1,52(m, 5H), 1,29-0,85(m, 5H); MS: 501,3 $(M+1)^+$.

Composto 218



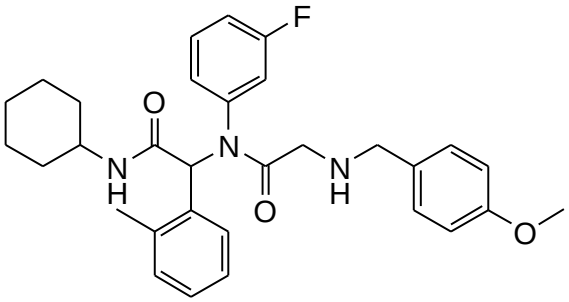
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,88-6,68 (m, 4H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,12-6,10 (d, 1H, J=7,6), 5,16-5,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 504,2 $(M+1)^+$.

Composto 210



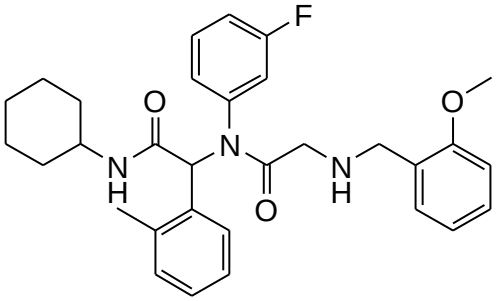
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,01 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 4H), 6,40-6,38 (d, 2H, J=8,8), 6,24 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,61 (s, 5H), 3,26 (s,1H), 2,36 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,99 (m, 5H); MS: 504,3 $(M+1)^+$.

Composto 219



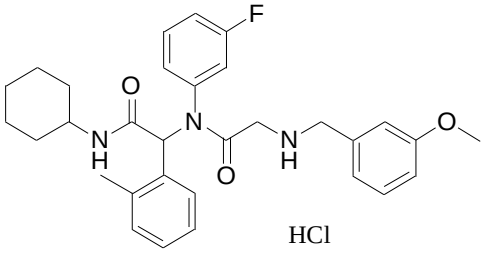
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 7,75 (dr, 1H), 7,21-7,19 (d, 2H, J=8,4), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,87-6,84 (m, 3H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,72-3,61 (m, 6H), 3,28-3,24 (d, 1H, J=16,8), 2,99-2,95 (d, 1H, J=16,4), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 518,3 $(M+1)^+$.

Composto 220



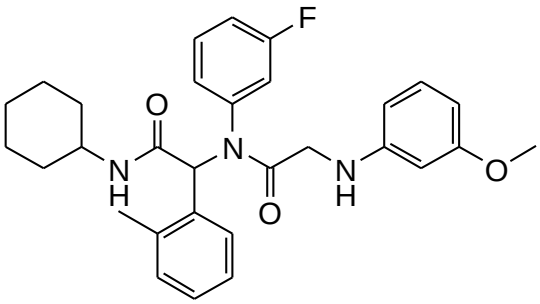
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,07-8,06 (d, 1H, J=5,2), 7,77 (dr, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,11-6,83 (m, 7H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,6), 6,48 (dr, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 6H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,01-2,97 (d, 1H, J=16), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 518,3 $(M+1)^+$.

Composto 221 (Sal HCl)



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ9,29(s, 1H), 8,16(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,30-7,26(m, 1H), 7,11-6,87(m, 8H), 6,73-6,71(d, 1H, J=6,4), 6,52(s, 1H), 6,23(s, 1H), 4,06-3,94(m, 2H), 3,74-3,65(m, 6H), 2,36(s, 3H), 1,78-1,52(m, 5H), 1,30-0,98(m, 5H); MS: 518,3 $(M+1)^+$.

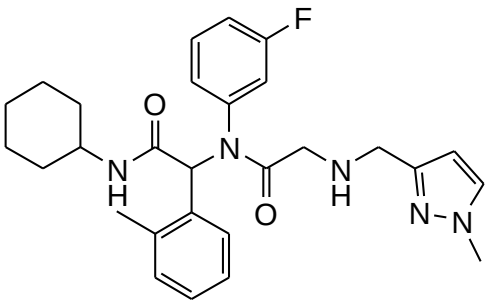
Composto 247



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (dr, 1H), 7,12-6,72 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 6,03-5,99 (m, 2H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 5H),

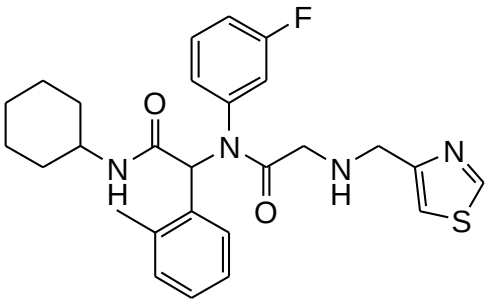
3,33 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,85 (m, 5H); MS: 504,2 $(M+1)^+$.

Composto 256



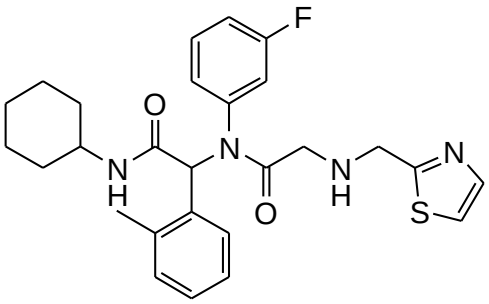
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,01 (d, 1H, J=6,8), 7,75 (dr, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11-6,93 (m, 3H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,2), 6,46 (dr, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,10-3,06 (d, 1H, J=16,8), 2,87-2,83 (d, 1H, J=16), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 492,3 $(M+1)^+$.

Composto 267



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,01-9,00 (d, 1H, J=1,6), 8,04-8,02 (d, 1H, J=5,2), 7,73 (dr, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10-6,93 (m, 4H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,49 (dr, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,18-3,14 (d, 1H, J=16,4), 2,91-2,87 (d, 1H, J=16,4), 2,44 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 495,1 $(M+1)^+$.

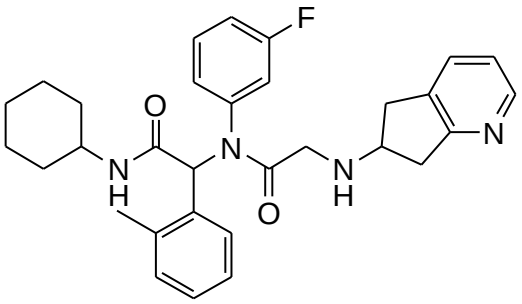
Composto 257



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,02 (d, 1H, J=6,4), 7,67-7,66 (d, 1H, J=3,2), 7,55-7,54 (d, 1H, J=3,2), 7,11-6,82 (m, 5H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,6), 6,25 (s, 1H),

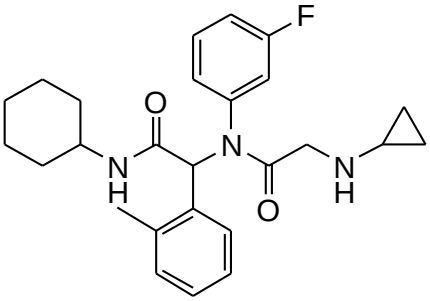
3,95 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,22-3,18 (d, 1H, J=16,8), 2,98-2,94 (d, 2H, J=16,4), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 495,1 $(M+1)^+$.

Composto 318



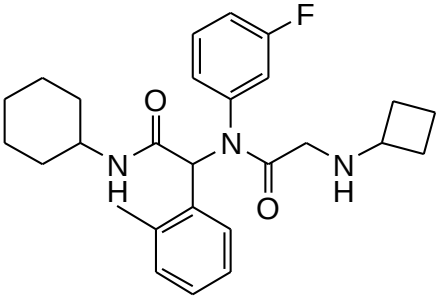
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,25-8,24 (d, 1H, J=4,4), 8,05 (s, 1H), 7,79 (dr, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H, J=7,2), 7,26-6,99 (m, 5H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,73-6,59 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,33-3,15 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,84 (m, 5H); MS: 515,1 $(M+1)^+$.

Composto 119



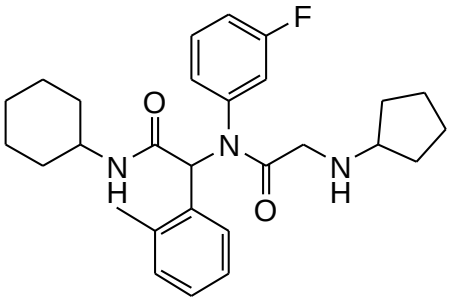
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=6,9), 7,88-7,61 (br, 1H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,84-6,82 (t, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,26 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,16-2,86 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,79-1,51 (m, 5H), 1,30-1,16 (m, 5H), 0,26-0,09 (m, 4H); MS: 438,2$(M+1)^+$.

Composto 120



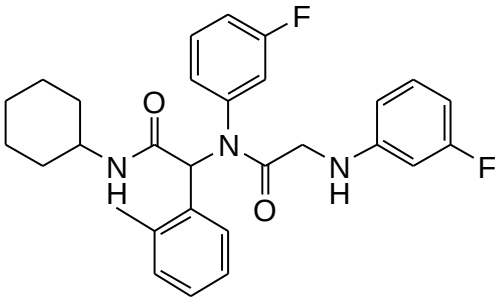
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=6,9), 7,88-7,61 (br, 1H), 7,10-6,94 (m, 4H), 6,88-6,81 (t, 1H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,2), 6,24 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99-0,96 (m, 16H); MS: 452,2 $(M+1)^+$.

Composto 121



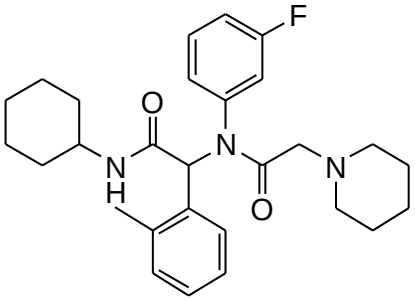
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,2), 7,88-7,61 (br, 1H), 7,10-6,94 (m, 4H), 6,87-6,82 (t, 1H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,5), 6,24 (s, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,00 (m, 18H); MS: 466,2 $(M+1)^+$.

Composto 133



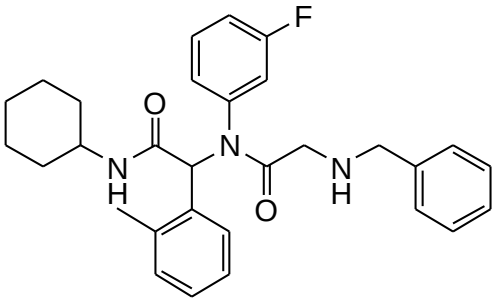
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=6,9), 7,30-6,99 (m, 5H), 6,89-6,84 (t, 1H), 6,75-6,72 (d, 1H, J=7,8), 6,31-6,21 (m, 4H), 6,08-6,05 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 492,2$(M+1)^+$.

Composto 141



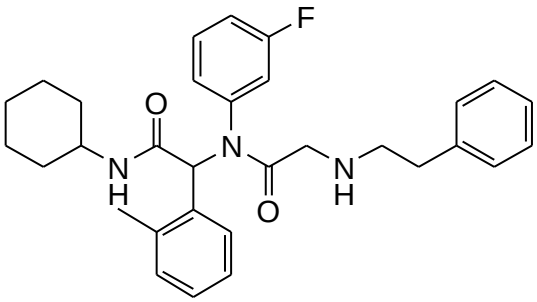
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,96-7,94 (d, 1H, J=6,6), 7,10-6,82 (m, 5H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,8), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 466,2 $(M+1)^+$.

Composto 152



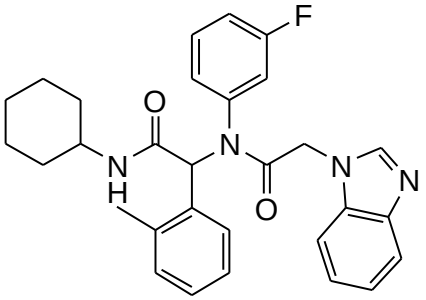
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,8), 7,29-6,84 (m, 11H), 6,73-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,26 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,10-2,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,27-0,99 (m, 5H); MS: 488,3 $(M+1)^+$.

Composto 154



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,5), 7,28-6,96 (m, 9H), 6,86-6,82 (t, 1H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,8), 6,23 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,13-2,84 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-1,00 (m, 5H); MS: 502,3 $(M+1)^+$.

Composto 135 e seu Sal HCl

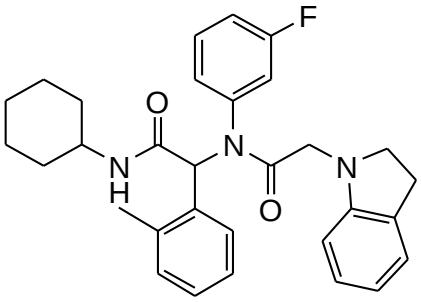


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H, J=8,1), 7,65-7,61 (d, 1H, J=9,3), 7,39-7,36 (d, 1H, J=8,7), 7,27-6,87 (m, 7H), 6,78-6,75 (d, 1H, J=7,5), 6,20 (s, 1H), 5,04-4,69 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,26-0,94 (m, 5H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

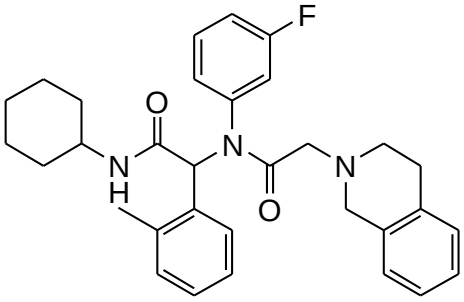
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,51(s, 1H), 8,05(s, 1H), 8,00-7,98(d, 1H, J=8,1), 7,89-7,76(m, 12H), 6,19(s, 1H), 5,38-5,05(m, 2H), 3,57-3,54(m, 1H), 2,43(s, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,26-0,95 (m, 5H); MS: 499,2$(M+1)^+$.

Composto 153



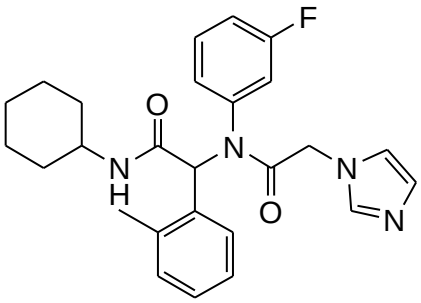
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98-7,96 (d, 1H, J=7,2), 7,12-6,83 (m, 7H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,5), 6,54-6,49 (t, 1H), 6,24-6,22 (m, 2H), 3,79-3,49 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,87-2,81 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 500,2 $(M+1)^+$.

Composto 143



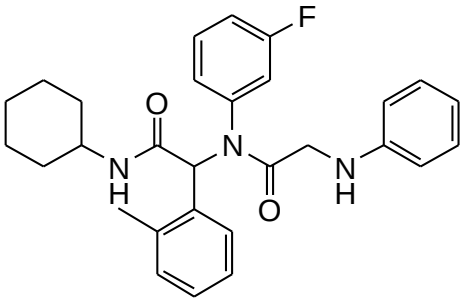
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,8), 7,10-6,85 (m, 9H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=7,5), 6,27 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,14-2,92 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 5H), 1,26-0,95 (m, 5H); MS: 514,3 $(M+1)^+$.

Composto 156



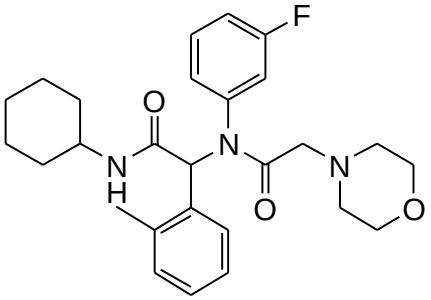
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,2), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14-7,01 (m, 4H), 6,89-6,84 (t, 1H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=7,2), 6,22-6,20 (m, 2H), 4,87-4,56 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 449,2$(M+1)^+$.

Composto 155



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-8,00 (d, 2H, J=7,5), 7,86 (br, 1H), 7,12-6,42 (m, 11H), 5,66 (br, 1H), 3,71-3,37 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 474,2 $(M+1)^+$.

Composto 134 e seu Sal HCl

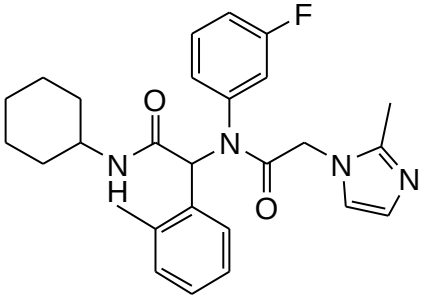


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,09-6,83 (m, 5H), 6,72-6,71 (d, 1H, J=5,7), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,46 (s, 4H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 468,2 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ10,65 (br, 1H), 8,18(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,35-6,66 (m, 6H), 6,23(s, 1H), 4,03(br, 1H), 3,82(s, 4H), 3,64-3,62(m, 1H), 3,36-3,17(m, 5H), 2,38(s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 468,3$(M+1)^+$.

Composto 165 e seu Sal HCl

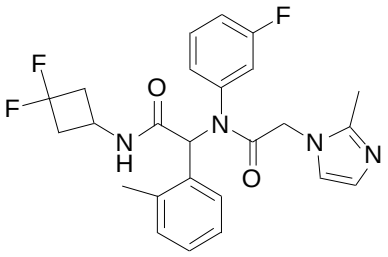


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,98 (d, 1H, J=7,5), 7,13-6,73 (m, 6H), 6,65 (s, 1H), 4,66-4,31 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,09 (s, 3H),1,74-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 463,2 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

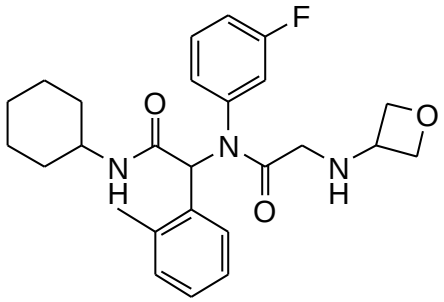
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ14,82(br, 1H), 8,09-8,07(d, 1H, J=6,3), 7,85(br,1H), 7,52(s, 2H), 7,13-6,74(m, 6H), 6,18 (s, 1H), 5,08-4,67(m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,48(s, 3H), 2,38(s, 3H), 1,74-1,51(m, 5H), 1,30-0,95(m, 5H); MS: 463,2 $(M+1)^+$.

Composto 380



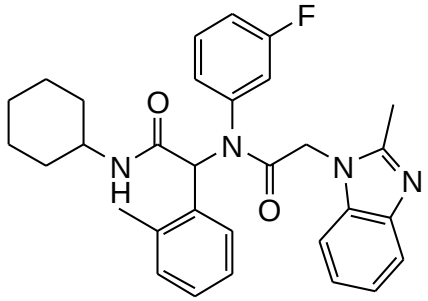
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,54 (br, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (m, 1), 2,85 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 7H), 1,92(m, 2H); MS: 470,9 $(M+1)^+$.

Composto 170



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,5), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,12-2,81 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 454,3 $(M+1)^+$.

Composto 173 e seu Sal HCl

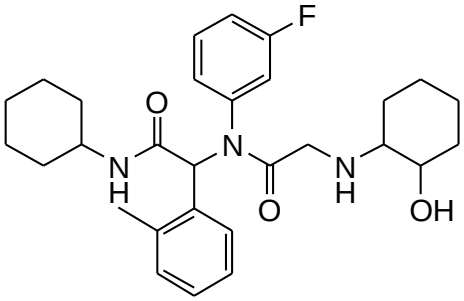


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-6,76 (m, 11H), 6,18 (s, 1H), 4,99-4,51 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 1H), 2,39-2,38 (m, 6H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 513,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

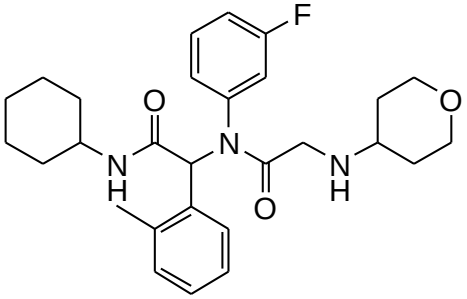
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ8,10-6,80(m, 13H), 6,17(s, 1H), 5,40(m, 1H), 4,77(m, 1H), 3,59(m, 1H), 2,74(s, 3H), 2,39(s, 3H), 1,78-1,50(m, 5H), 1,23-0,96(m, 5H); MS: 513,2 $(M+1)^+$.

Composto 180



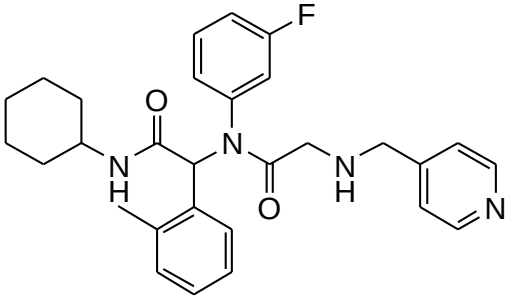
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,11-6,70 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,12-2,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s,1H), 1,80-1,42 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 9H); MS: 496,0 $(M+1)^+$.

Composto 181



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,07 (s, 1H), 7,79 (br, 1H), 7,12-6,59 (m, 7H), 6,24 (s, 1H), 3,79-3,77 (d, 2H, J=8,1), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,40-3,36 (m,1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,36 (s,3H), 1,78-1,52 (m, 7H), 1,32-0,97 (m, 8H); MS: 482,3$(M+1)^+$.

Composto 171 e seu Sal HCl



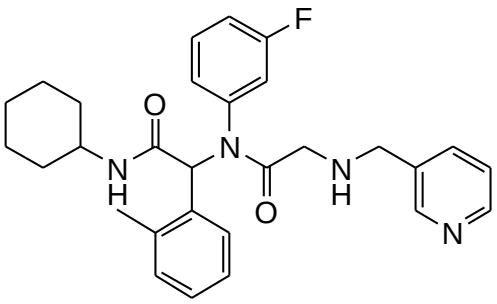
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,44-8,42 (d, 1H, J=5,4), 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,2), 7,25-6,70 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,13-2,82 (m, 2H), 2,35 (s, 3H),

1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

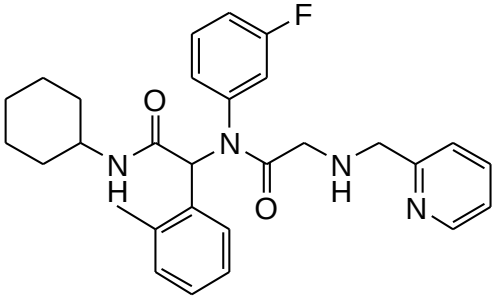
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,89(br, 1H), 8,79(s, 2H), 8,14(s, 1H), 7,78(s, 3H), 7,14-6,59(m, 7H), 6,22(s, 1H), 4,25(s, 2H), 3,87(m, 1H), 3,63(m, 2H), 2,37(s, 3H), 1,72-1,54(m, 5H), 1,32-0,96(m, 5H); MS: 489,2 $(M+1)^+$.

Composto 174



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,44-8,40 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, 1H, J=7,5), 7,68-6,70 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,67-3,61 (m, 3H), 3,16-2,90 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,0 $(M+1)^+$.

Composto 172 e seu Sal HCl

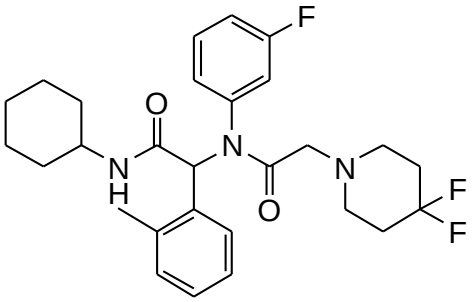


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,48-8,46 (m, 2H), 8,07-8,05 (d, 1H, J=7,2), 7,87-6,70 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,27-3,05 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,0 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,46(s, 2H), 8,60(d, 1H, J = 3,3), 8,16(s, 1H), 7,87(m, 2H), 7,46-7,07(m, 6H), 6,87(m, 1H), 6,72(s, 1H), 6,54(s, 1H), 6,25(s, 1H), 5,92(br, 2H), 4,27(s, 2H), 3,84(m, 1H), 3,63(m, 2H), 2,39(s, 3H), 1,70-1,50(m, 5H), 1,34-1,00(m, 5H); MS: 489,2 $(M+1)^+$.

Composto 177 e seu Sal HCl

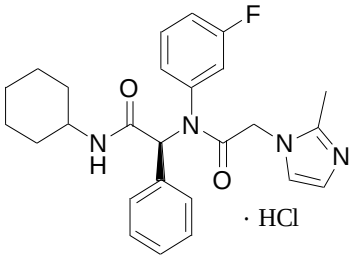


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,97 (s, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,09-6,56 (m, 7H), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,45 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,83-1,52 (m, 9H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 502,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

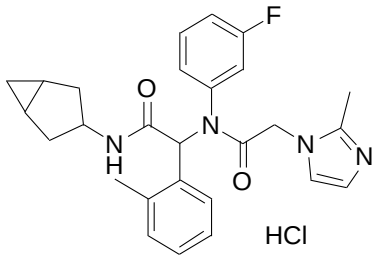
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,29 (br, 1H), 8,13-6,61 (m, 9H), 6,21 (s, 1H), 4,09-3,19 (m, 7H), 2,37-2,29(m, 6H), 1,70-1,50(m, 5H), 1,34-1,00(m, 5H); MS: 502,2 $(M+1)^+$.

Composto 239 (Sal HCl)



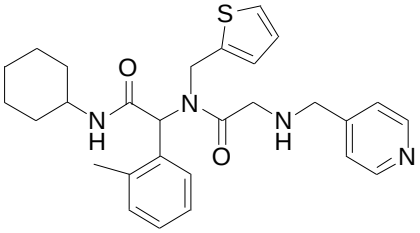
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ14,39(s, 1H), 8,09-8,07(d, 1H, J=7,2), 7,53-7,07(m, 10H), 6,02(s, 1H), 4,94-4,74 (m, 2H), 3,61-3,58(m, 1H), 2,47(s, 3H), 1,72-1,49(m, 5H), 1,23-1,07(m, 5H); MS: 448,2$(M+1)^+$.

Composto 327 (Sal HCl)



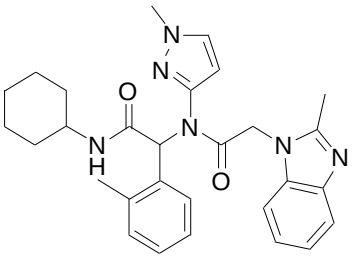
^{1}H NMR(400 MHz, MeOD-d4): δ 8,12 (br, 1H), 7,82 (br, 1H), 7,46 s, 2H), 7,16-6,82 (m, 7H), 5,04 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (m, 2,5H), 1,71 (t, 2H), 1,30 (t, 2H), 0,46 (q, 1H), 0 (q, 1H); MS: 461,2 $(M+1)^+$.

Composto 169



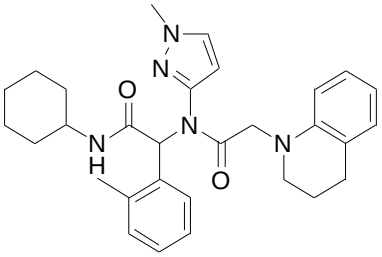
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,49-8,44 (m, 2H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,33-6,30 (m, 9H), 5,73-5,48 (m, 1H), 4,91-4,25 (m, 2H), 3,77-3,23 (m, 5H), 2,19-1,88 (m, 3H), 1,69-1,49 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 6H); MS: 491,2 $(M+1)^+$.

Composto 224



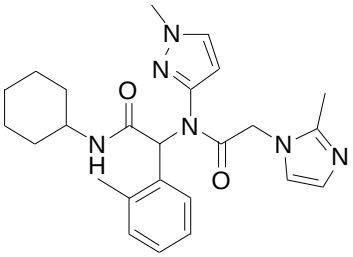
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,11-8,08 (d, 1H, J = 6,9), 7,52-6,88 (m, 9H), 6,17-6,17 (d, 1H, J = 2,1), 6,07 (s, 1H), 5,00-4,94 (d, 1H, J = 17,4), 4,65-4,59 (d, 1H, J = 18,0), 3,65-3,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 5H), 1,27-1,16 (m, 5H); MS:499,3 $(M+1)^+$.

Composto 245



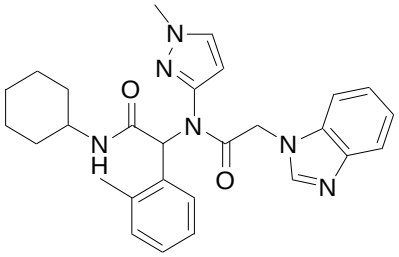
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,15-8,13 (d, 1H, J = 8,0), 7,47-7,46 (d, 1H, J = 2), 7,13-6,80 (m, 6H), 6,49-6,29 (t, 1H), 6,29-6,27 (d, 1H, J = 8,4), 5,99 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,98-3,93 (d, 1H, J = 18), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,66-2,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,52 (m, 7H), 1,34-1,14 (m, 7H); MS:500,3 $(M+1)^+$.

Composto 250



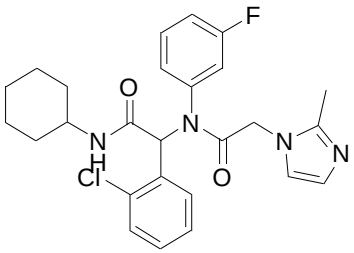
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,10-8,08 (d, 1H, J = 7,6), 7,47 (s, 1H), 7,11-6,85 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,73-4,69 (d, 1H, J = 17,6), 4,40-4,36 (d, 1H, J = 16,8), 3,66-3,61 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,52-1,06 (m, 5H); MS:449,2 $(M+1)^+$.

Composto 255



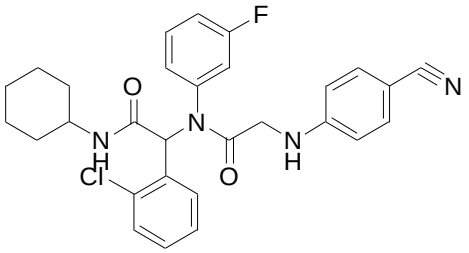
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,14 (s, 1H), 8,10-8,06 (d, 1H, J = 7,6), 7,66-7,60 (d, 1H, J = 7,6), 7,52-7,51 (d, 1H, J = 2,0), 7,33-6,88 (m, 7H), 6,18-6,17 (d, 1H, J = 1,6), 6,09 (s, 1H), 5,12-5,08 (d, 1H, J = 16,8), 4,76-4,72 (d, 1H, J = 17,2), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 5H), 1,30-1,09 (m, 5H); MS:485,2 $(M+1)^+$.

Composto 314



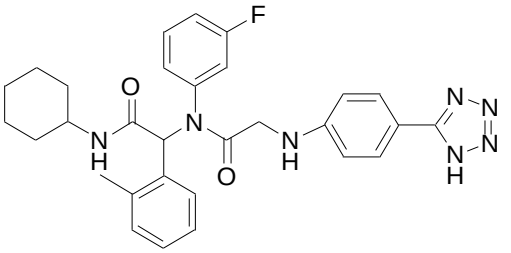
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,30-8,28 (d, 1H, J = 5,2), 7,80-7,79 (d, 1H, J = 6,0), 7,40-6,79 (m, 9H), 6,30 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,51-4,47 (d, 1H, J = 16,4), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS:483,1 $(M+1)^+$.

Composto 322



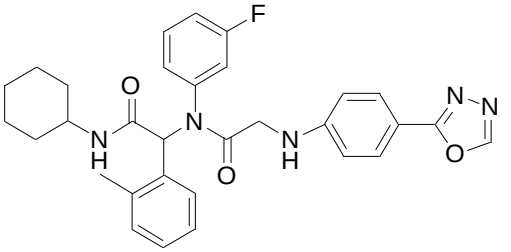
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,28-8,27 (d, 1H J = 6,4), 7,79-6,82 (m, 10H), 6,56-6,53 (d, 2H, J = 8,4), 6,33 (s, 1H), 3,81-3,42 (m, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,28-0,99 (m, 5H); MS: 519,0 $(M+1)^+$.

Composto 285



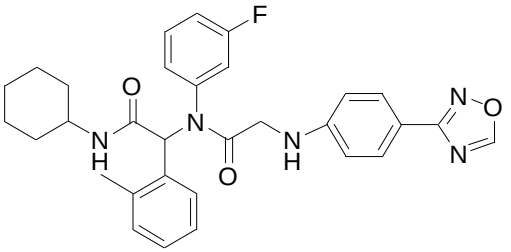
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,21-7,69 (m, 4H), 7,14-6,65 (m, 9H), 6,18-6,16 (d, 1H, J = 7,2), 5,63-5,68 (t, 1H), 5,17-5,12 (t, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,27-0,87 (m, 5H); MS:542,2 $(M+1)^+$.

Composto 290



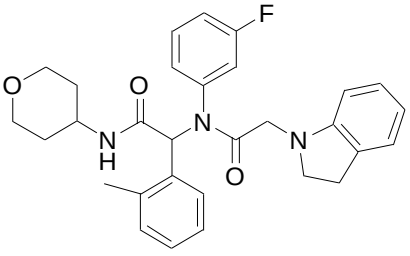
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, 2H J = 8,4), 7,12-6,60 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 3,85-3,82 (d, 1H, J = 14,0), 3,63-3,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,86 (m, 5H); MS: 542,1 $(M+1)^+$.

Composto 291



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 2H, J = 8,8), 7,12-6,47 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-1,05 (m, 5H); MS: 542,1 $(M+1)^+$.

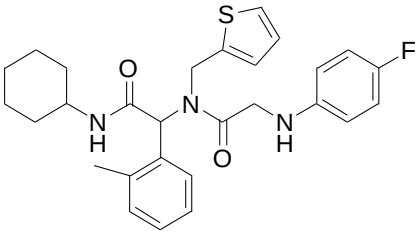
Composto 195



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12-8,10 (m, 1H), 7,18-6,22 (m, 13H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,54-3,49 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,01-1,67 (m, 2H), 1,29-

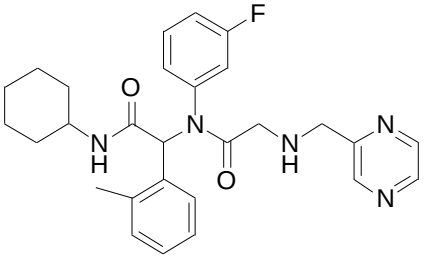
1,17 (m, 6H); MS: 502,2 $(M+1)^+$.

Composto 207



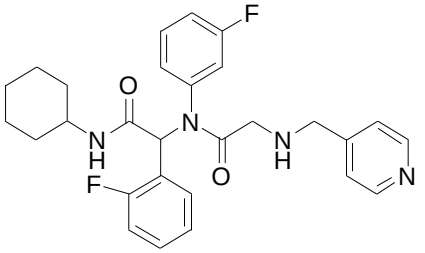
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,37-6,38 (m, 11H), 5,61-5,55 (m, 1H), 4,87-4,65 (m, 3H), 4,07-3,84 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18-1,92 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,32-1,07 (m, 6H); MS: 494,2 $(M+1)^+$.

Composto 254



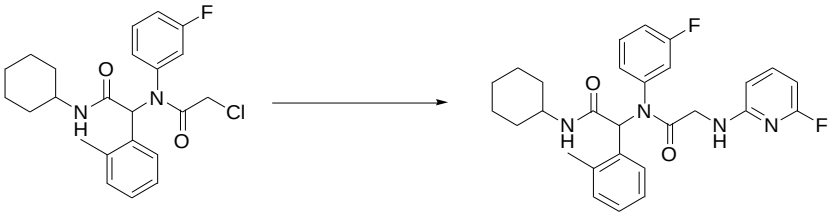
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,60-8,48 (m, 3H), 8,03-7,74 (m, 2H), 7,11-6,24 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,21-2,89 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,29-0,81 (m, 5H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

Composto 323



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (d, 2H, J=5,6 MHz), 8,24 (d, 1H, J=7,2 MHz), 7,28-6,87 (m, 10H), 6,32 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 5H), 1,21-0,86 (m, 5H); MS: 493,2 $(M+1)^+$.

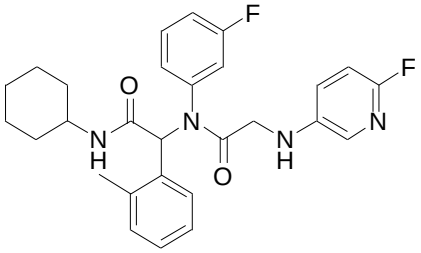
Exemplo 3. Preparação do Composto 302. O Composto 302 também foi sintetizado através do Esquema 2 usando o seguinte protocolo.



A uma solução do Composto 118 (400mg, 0,96 mmol) em acetona (10 ml) foi adicionada 6-Fluor-piridin-2-ilamina (269 mg, 2,4mmol) e NaI (288 mg, 1,92mmol). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante a noite. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e DCM (20 ml) foi adicionado. A solução orgânica foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-TLC para gerar o produto desejado como um sólido branco (196 mg, 41,52% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33-7,02 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 2H), 6,48-6,47 (d, 1H, J=7,2), 6,23 (s, 1H), 6,12-6,10 (d, 1H, J=6,8), 3,86-3,83 (d, 1H, J=13,6), 3,62-3,61 (d, 1H, J=6), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,25-0,96 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

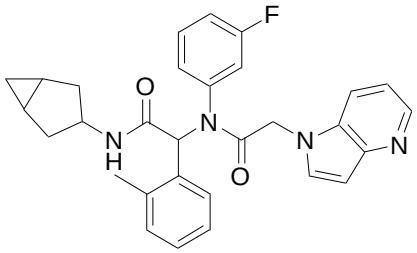
Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados através do Esquema 2 seguindo o procedimento geral previsto acima para o Composto 302. O sal HCl correspondente foi sintetizado seguindo o procedimento geral previsto em Exemplo 1, etapa B.

Composto 237



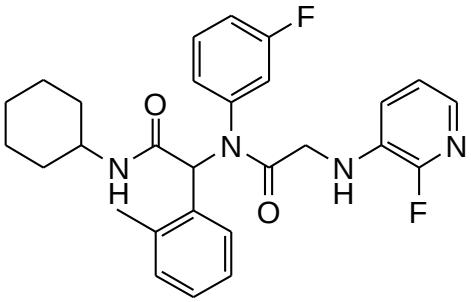
^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4), δ 8,27-8,017 (br, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 4H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,01 (t, 1H, J=6), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,61 (br, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 493,2 $(M+1)^+$.

Composto 325



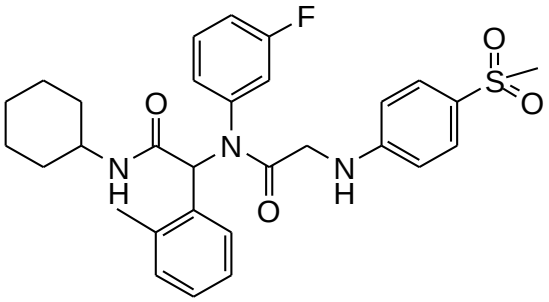
^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4), δ 8,65 (d, 1H, J=8), 8,62 (d, 1H, J=6), 8,26 (d, 1H, J=4), 8,02 (br, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=6), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,01-6,90 (m, 4H), 6,41(s, 1H), 5,64 (d, 0,59H, J=16), 3, 5,41 (d, 1H, J=16), 4,35 (t, 1H, J=8), 2,55 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 3H), 0,46 (m, 1H), 0 (m, 1H); MS: 497,2 $(M+1)^+$.

Composto 272



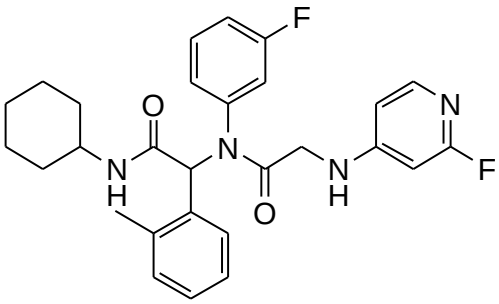
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (s, 1H), 7,85 (dr, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H, J=4,8), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,87-6,85 (d, 2H, J=6,8), 6,74-6,66 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,43-2,34 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

Composto 258



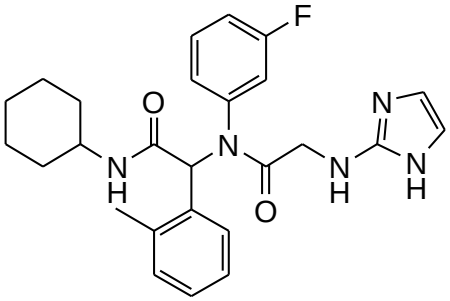
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,87 (dr, 1H), 7,55-7,53 (d, 2H, J=8,4), 7,12-6,97 (m, 4H), 6,89-6,73 (m, 3H), 6,60-6,58 (d, 2H, J=8,8), 6,22 (s, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,62-3,61 (d, 1H, J=6,4), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 552,1 $(M+1)^+$.

Composto 280



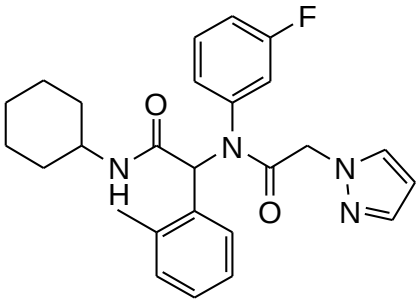
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,59-8,54 (d, 2H, J=19,2), 8,07-7,88 (m, 3H), 7,42-7,05 (m, 4H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,78-6,63 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 4,95-4,74 (m, 2H), 3,62-3,60 (d, 1H, J=6), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 493,1 $(M+1)^+$.

Composto 308



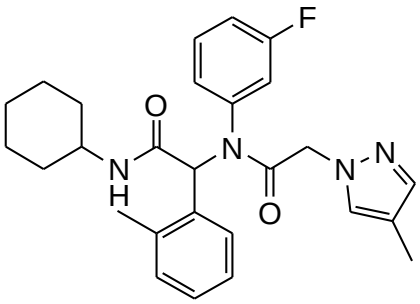
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,03 (d, 1H, J=4,4), 7,79 (dr, 1H), 7,30 (dr, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,74-6,72 (d, 2H, J=7,2), 6,43 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,40-4,35 (d, 1H, J=16,8), 4,13-4,08 (d, 1H, J=17,6), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,83 (m, 5H); MS: 464,1 $(M+1)^+$.

Composto 317



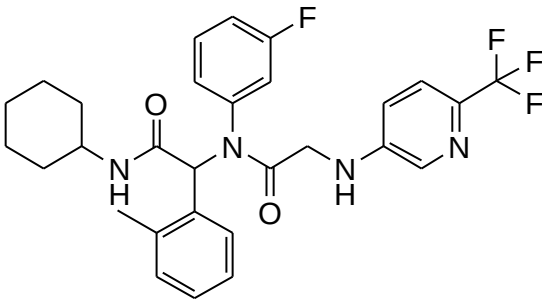
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40-7,00 (m, 5H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,73-6,54 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 2H), 4,87-4,83 (d, 1H, J=15,6), 4,60-4,57 (d, 1H, J=15,2), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,38-2,34 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 449,1 $(M+1)^+$.

Composto 309



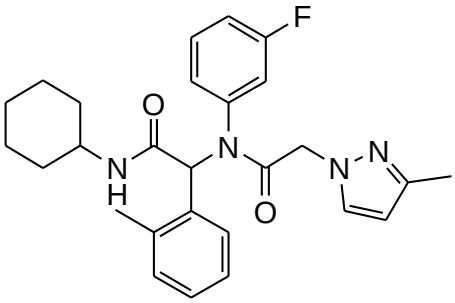
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,32-7,00 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,72-6,51 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 3H), 1,98-1,96 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 463,1 $(M+1)^+$.

Composto 279



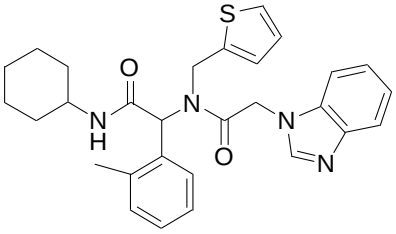
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 2H), 7,86 (dr, 1H), 7,51-7,49 (d, 1H, J=9,2), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,87-6,74 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 3,90-3,85 (d, 1H, J=20,4), 3,61 (s, 1H), 3,48-3,44 (d, 1H, J=16), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,28-0,99 (m, 6H); MS: 543,1 $(M+1)^+$.

Composto 298



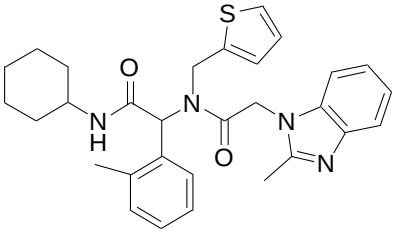
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,00 (m, 5H), 6,86-6,54 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,47-4,43 (d, 1H, J=16), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 463,1 $(M+1)^+$.

Composto 167



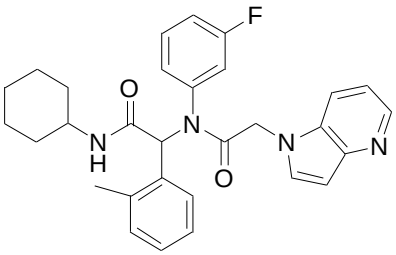
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-6,44 (m, 14H), 5,34-4,82 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,91-0,87 (m, 10H); MS: 501,2 $(M+1)^+$.

Composto 175



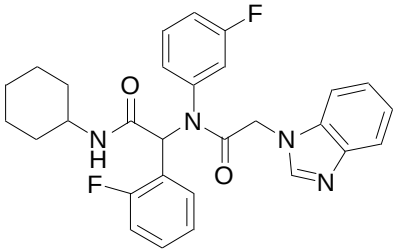
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d4): δ 7,55-6,67 (m, 11H), 6,39 (s, 1H), 5,44-4,87 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,83-1,59 (m, 5H), 1,39-1,15 (m, 5H); MS: 515,0 $(M+1)^+$.

Composto 252



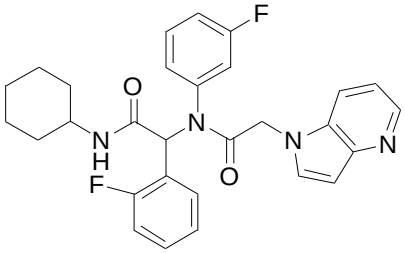
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,07 (s, 1H), 8,66-6,78 (m, 13H), 6,18 (s, 1H), 5,61-5,24 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71-1,49 (m, 5H), 1,22-1,04 (m, 5H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Composto 321



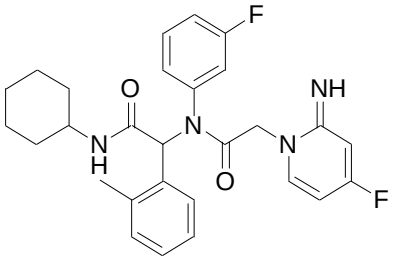
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,19-8,12 (m, 2H), 7,68-6,95 (m, 12H), 6,26 (s, 1H), 5,06 (d, 1H, J=16,8 MHz), 4,74 (d, 1H, J=20,0 MHz), 3,59 (m, 1H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,25-0,92 (m, 5H); MS: 503,1 $(M+1)^+$.

Composto 324



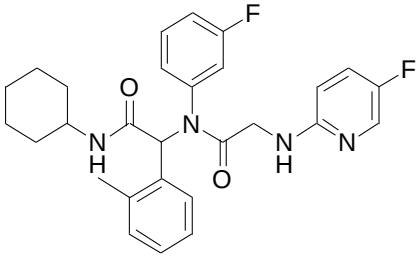
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,38-8,19 (m, 4H), 7,38-6,93 (m, 9H), 6,52 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,45-5,03 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,23-0,93 (m, 5H); MS: 503,2 $(M+1)^+$.

Composto 240



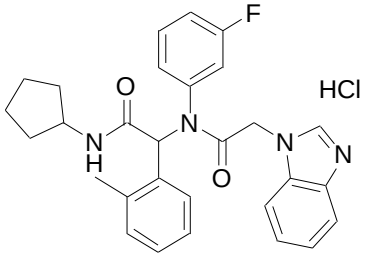
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,84 (br, 2H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,25-6,72 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 4,88-4,78 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-0,87 (m, 5H); MS: 493,2 $(M+1)^+$.

Composto 253



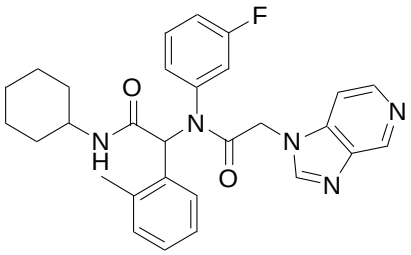
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04 (br, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37-6,65 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 493,2 $(M+1)^+$.

Composto 162



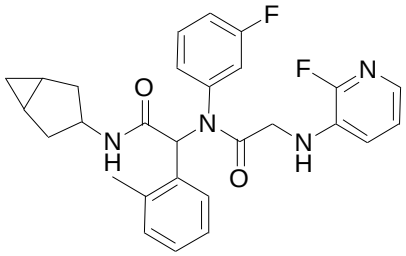
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ9,46(s, 1H), 8,13-6,77(m, 13H), 6,19(s, 1H), 5,41-5,12(m, 2H), 4,03(m, 1H), 2,42(s, 3H), 1,79(m, 2H), 1,56-1,26(m, 6H); MS: 485,6 $(M+1)^+$.

Composto 266



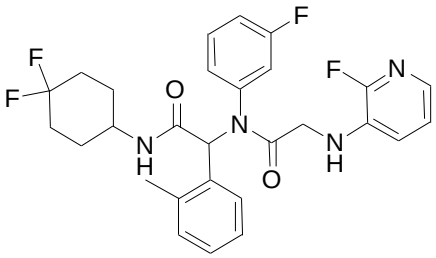
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ 8,64-8,51 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,12-6,77 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-5,19 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85-1,44 (m, 4H), 1,33-0,96 (m, 6H); MS: 499,2 $(M+1)^+$.

Composto 377



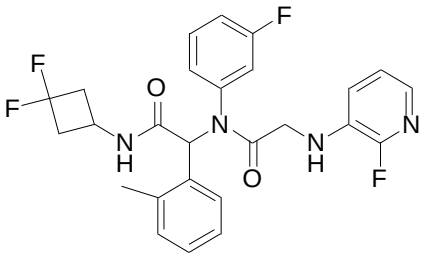
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,92-7,81 (2H, br), 7,36 (d, 1H, *J* = 4,4), 7,13-7,01 (m, 5H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, *J* = 4,4), 3,83 (dd, 1H, *J* = 16,8, 4,8), 3,46 (d, 1H, *J* = 16,0), 3,33 (s, 1H), 2,37 (s, 3H),2,19-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,63 (q, 2H, *J* = 13,6), 1,24-1,20 (m, 3H); MS: 490,7 $(M+1)^+$.

Composto 378



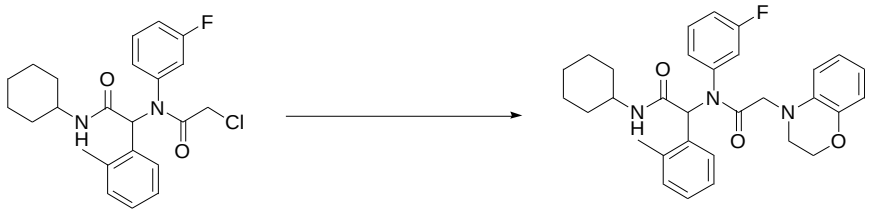
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,16 (br, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,36 (d, 1H, *J* = 4,8), 7,14-7,02 (m, 5H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,4), 6,22 (s, 1H), 5,84 (t, 1H, *J* = 5,2), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,49 (d, 1H, *J* = 12,4), 2,39 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 6H), 151-1,49 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H); MS: 528,7 $(M+1)^+$.

Composto 381



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,65 (s, 1H), 7,77-7,35 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 5H), 6,90-6,67 (m, 4H), 6,21(s, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,08(m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,38 (m, 5H); MS: 500,9 $(M+1)^+$.

Exemplo 4. Preparação do Composto 202 e seu Sal HCl. O Composto 202 também foi preparado pelo Esquema 2, usando o seguinte protocolo. O sal HCl correspondente foi preparado a partir do Composto 202 seguindo o protocolo previsto no Exemplo 1, etapa B.



A uma solução do Composto 118 (1,3 g, 3,1 mmol) em tolueno (50 ml) foi adicionada Et_3N (1,9 g, 18,7 mmol) e 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (422mg, 3,1mmol). A mistura foi refluxada durante a noite sob atmosfera de N_2. A mistura resultante foi concentrada e DCM (20 ml) foi adicionado. O líquido orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na_2SO_4, filtrado e o solvente foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC para gerar o produto desejado como um sólido branco (70mg, 4,37% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (dr, 1H), 7,14-7,12 (d, 1H, J=6,8), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,72-6,63 (m, 4H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,38-6,36 (d, 1H, J=8), 6,19 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,92-3,87 (d, 1H, J=17,2), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,27-0,93 (m, 5H); LC-MS: pureza > 95%, MS: 516,3 $(M^+ +1)$.

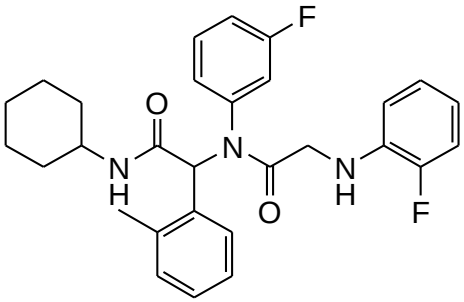
Sal HCl:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7,93(br, 2H), 7,13-6,18(m, 11H), 4,09(m, 1H), 3,86-3,55(m, 3H), 3,22(m, 2H), 2,63(m, 2H), 2,36(s, 3H), 1,72-1,50(m, 7H), 1,32-0,89(m, 5H); MS: 514,3 $(M+1)^+$.

Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados através do

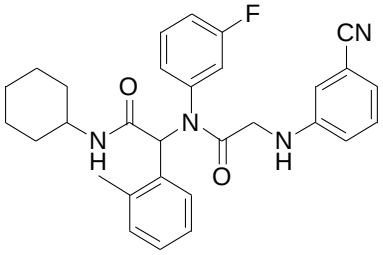
Esquema 2 seguindo o procedimento geral previsto acima para o Composto 202. O sal HCl correspondente foi sintetizado seguindo o procedimento geral previsto em Exemplo 1, etapa B.

Composto 242



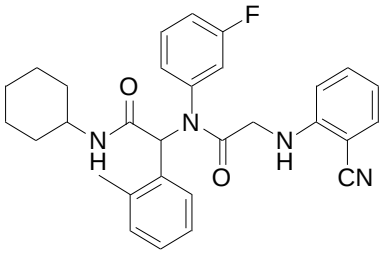
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,12-6,84 (m, 7H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,29-0,85 (m, 5H); MS: 492,2 $(M+1)^+$.

Composto 265



^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7,19-7,13 (m, 4H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J=5,7 MHz), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, J=5,7 MHz), 5,03 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,56 (d, 2H, J=3,3 MHz), 2,40 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,36-1,10 (m, 5H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

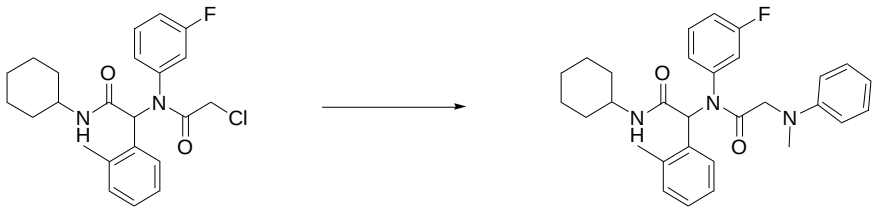
Composto 278



^{1}H NMR (400MHz, CDCl3): δ 7,19-7,13 (m, 4H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J=6,8 MHz), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, J=7,6 MHz), 5,03-5,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58-3,57 (d, 2H, J=4,4 MHz), 2,40 (s, 3H), 1,99-1,80 (m, 2H),

1,69-1,55 (m, 2H), 1,36-1,02 (m, 6H); MS: 499,1 $(M+1)^+$.

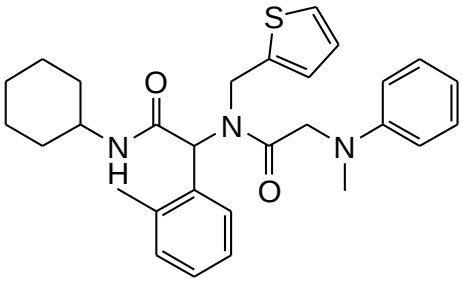
Exemplo 5. Preparação do Composto 161. O Composto 161 foi preparado de acordo com o Esquema 2 usando o seguinte protocolo.



A uma solução do Composto 118 (200 mg, 0,48 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionada Et_3N (0,4 ml, 2,87 mmol) e Metil-fenil-amina (103 mg, 0,96 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água (20 ml) foi adicionada e foi então extraída com DCM (3x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC para gerar o produto desejado como um sólido branco (10,7 mg, 4,58% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,94-7,92 (d, 1H, J = 6,6), 7,15-6,51 (m, 12H), 6,18 (s, 1H), 3,97-3,91 (d, 1H, J = 17,1), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,26-0,99 (m, 5H); MS: 488,2 $(M+1)^+$.

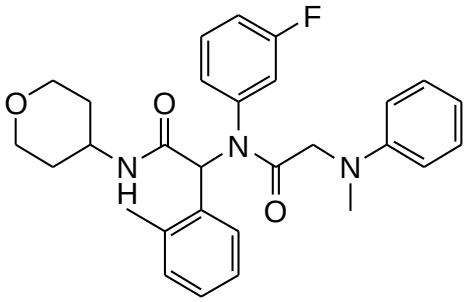
Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados através do Esquema 2 seguindo o procedimento geral previsto acima para o Composto 161. O sal HCl correspondente foi sintetizado seguindo o procedimento geral previsto em Exemplo 1, etapa B.

Composto 182



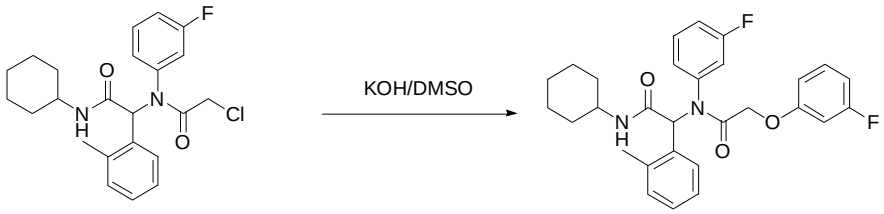
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,16-7,94 (m, 1H), 7,30-6,53 (m, 10H), 6,40-6,38 (d, 1H, J=10,8), 6,24-5,66 (m, 1H), 4,99-4,70 (m, 1H), 4,36-4,06 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,21-1,99 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,23-0,85 (m, 5H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

Composto 183



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,09-8,07 (d, 1H, J=8), 7,82 (br, 1H), 7,15-6,98 (m, 6H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,72-6,51 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 3,98-3,92 (d, 1H, J=22,8), 3,81-3,66 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70-1,66 (d, 2H, J=14,8), 1,38-1,12 (m, 4H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

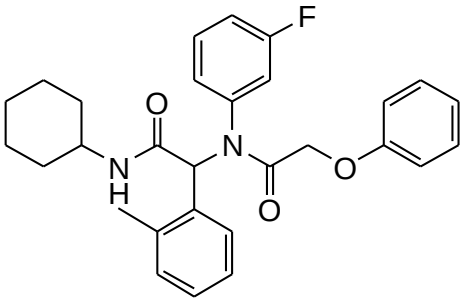
<u>Exemplo 6. Preparação do Composto 189</u>. O Composto 189 foi sintetizado de acordo com Esquema 3 usando o seguinte protocolo



A uma suspensão de KOH (105 mg, 1,87 mmol) em DMSO seco (5 ml) foi adicionada 3-Fluor-fenol (106 mg, 0,94 mmol) e o Composto 118 (260 mg, 0,62 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura resultante foi interrompida por H_2O (15 ml) e então extraída com EtOAc (2x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia com sílica gel para gerar o produto desejado como um sólido branco (122,5 mg, 40% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,00 (d, 1H, J=6,9), 7,31-6,62 (m, 11H), 6,21 (s, 1H), 4,69-4,23 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,76-1,56 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 493,2 $(M+1)^+$.

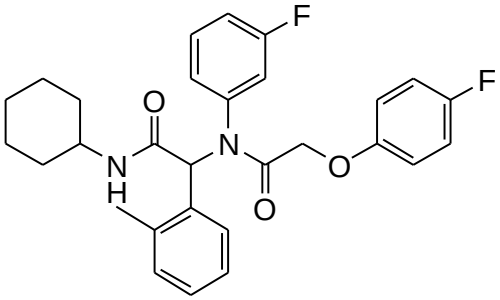
Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados através do Esquema 2 seguindo o procedimento geral previsto acima para o Composto 189. O sal HCl correspondente foi sintetizado seguindo o procedimento geral previsto em Exemplo 1, etapa B.

Composto 136



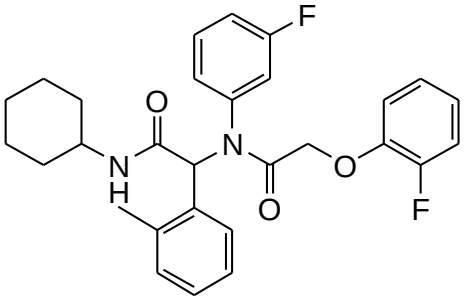
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ8,02-8,00(d, 1H, J=6,9), 7,27-6,73(m, 11H), 6,22(s, 1H), 4,63-4,20(m, 2H), 3,64-3,61(m, 1H), 2,37(s, 3H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 475,2(M+1)$^+$.

Composto 194



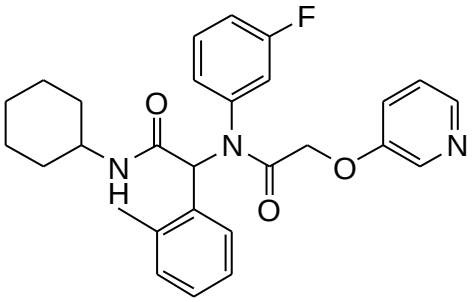
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,8), 7,10-6,71 (m, 10H), 6,19 (s, 1H), 4,61-4,17 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,28-1,00 (m, 5H); MS: 493,1 (M+1)$^+$.

Composto 196



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-8,01 (d, 1H, J = 7,2), 7,21-6,73 (m, 10H), 6,21 (s, 1H), 4,74-4,34 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 493,2 (M+1)$^+$.

Composto 197 e seu Sal HCl

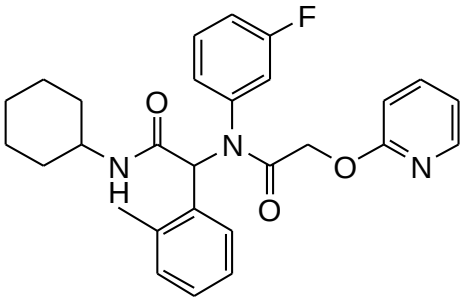


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,17-8,14 (m, 2H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,31-6,74 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,75-4,31 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

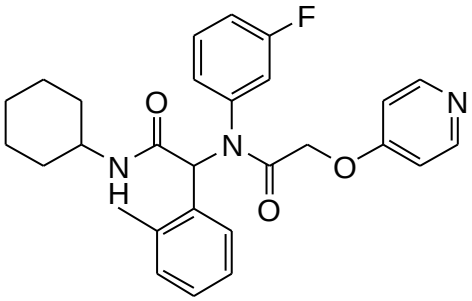
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ8,50(m, 2H), 8,06-7,77(m, 3H), 7,15-6,74(m, 6H), 6,17(s, 1H), 4,96-4,50(m, 2H), 3,62(m, 1H), 2,36(s, 3H), 1,72-1,50(m, 5H), 1,34-1,00(m, 5H); MS: 476,2 $(M+1)^+$.

Composto 198



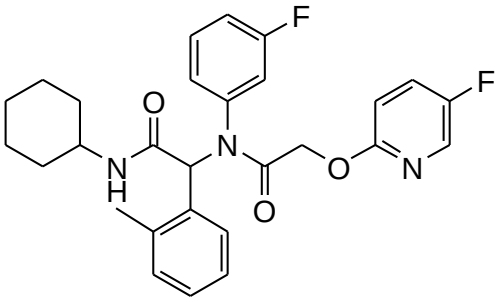
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,10-8,08 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,15-6,70 (m, 8H), 6,21(s, 1H), 4,73-4,43 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 $(M+1)^+$.

Composto 199



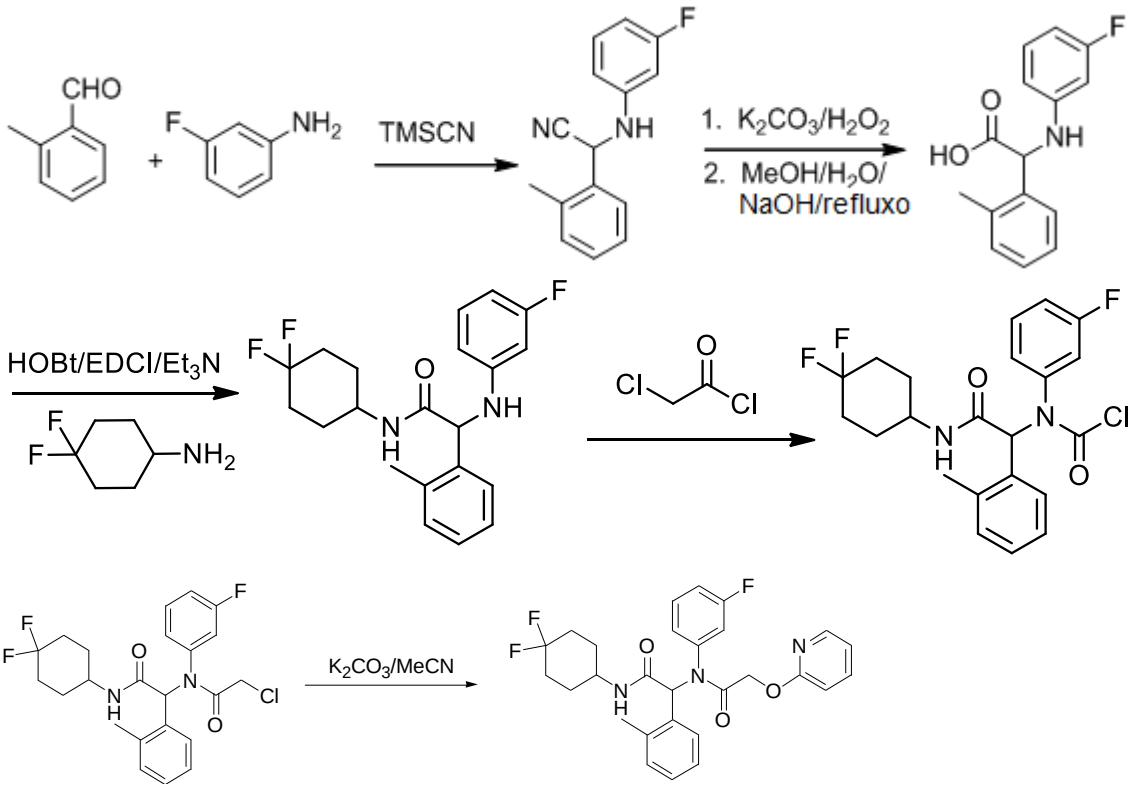
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,14-7,67 (m, 6H), 6,18 (s, 1H), 6,04-6,01 (m, 2H), 4,62-4,35 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 $(M+1)^+$.

Composto 260



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,08-8,07 (d, 1H,J=2,4), 8,01 (s, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,15-6,69 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,71-4,44 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 494,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 7. Preparação do Composto 331. O Composto 331 foi preparado usando o seguinte protocolo. O 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida usado no protocolo previsto abaixo foi preparado de acordo com o Esquema 4. O composto cloroacetil foi convertido para Composto 331 foi preparado de acordo com o Esquema 3.



Etapa A: (3-Fluor-fenilamino)-o-tolil-acetonitrila. Uma mistura de 2-Metil-benzaldeído (0,6 g, 5 mmol) e 3-Fluor-fenilamina (0,56 g, 5 mmol) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente seguido pela adição de TMSCN (0,6 g, 6 mmol). A mistura de reação foi agitada durante outras 8 horas. Et_2O (20 ml) foi adicionada e o

sólido foi recolhido por filtração e seco sob vácuo para gerar a (3-Fluor-fenilamino)-o-tolil-acetonitrila, que foi usada diretamente sem purificação adicional (0,9 g, 77% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (d, 1H, J = 6,9), 7,37-7,18 (m, 4H), 6,59-6,46 (m, 3H), 5,43 (d, 1H, J = 7,8), 3,95 (d, 1H, J = 7,8), 2,38 (s, 3H); MS: 214,1 $(M-26)^+$.

Etapa B: Ácido (3-Fluor-fenilamino)-o-tolil-acético. A uma mistura de (3-Fluor-fenilamino)-o-tolil-acetonitrila (0,48 g, 2 mmol) e K_2CO_3 (0,14 g, 1 mol) em DMSO (2,5 ml) foi adicionado H_2O_2 (30%, 0,34 g) a 0°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. O precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água fria e seco sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de MeOH/H_2O (4:1, 5 ml) e NaOH (0,24 g, 6 mmol) foi então adicionado. A mistura de reação foi refluxada durante 5 horas e concentrada. Água (30 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (25ml) e a fase aquosa ajustada para pH=4 com conc. HCl, extraída com DCM (3x20 ml). A camada DCM combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo para gerar o ácido (3-Fluor-fenilamino)-o-tolil-acético (0,4 g, 80% de rendimento), que foi usado diretamente para a etapa seguinte. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (d, 1H, J = 7,2), 7,37-7,21 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,40-6,18 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 2,53 (s, 3H); MS: 214,1 $(M-45)^+$.

***Etapa C: N-(4, 4-Difluor-ciclohexil)-2-(3-fluor-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida*.** A uma solução de ácido (3-Fluor-fenilamino)-fenil-acético (259 mg, 1 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionada HOBt (162 mg, 1,2 mmol), EDCI (240 mg, 1,2 mmol), Et_3N (0,5 ml) e 4,4-Difluor-ciclohexilamina (170 mg, 1,52 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para 40°C durante 48 horas. Após se resfriar para temperatura ambiente, 30 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (3x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi lavado com Et_2O para gerar o N-(4, 4-Difluor-ciclohexil)-2-(3-fluor-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida, que foi usada diretamente sem purificação adicional (280 mg, 68% de rendimento).

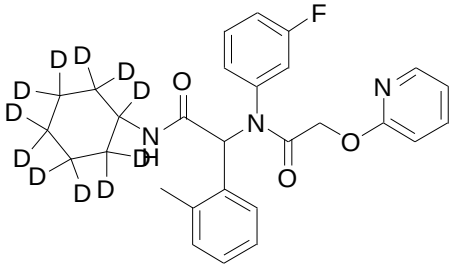
Etapa D: 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida. A uma mistura de N-(4,4-Difluor-ciclohexil)-2-(3-fluor-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida (280 mg, 0,74 mmol)) em tolueno (5 ml) foi adicionado cloreto de cloroacetil (100 mg, 0,9 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para 100°C durante 2 horas e então resfriada para temperatura ambiente. 10 ml de acetato de etil foram adicionados e o solvente foi lavado com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seco

com Na_2SO_4, filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi lavado com Et_2O para gerar a 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida (230 mg, 68% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,18-7,11 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,32(s, 1H), 5,33 (d, 1H), 3,97(br, 1H), 3,86 (q, H), 2,39 (s, 3H), 2,09-1,79 (m, 6H), 1,56-1,39 (m, 2H); MS: 452,8 $(M+1)^+$.

Etapa E: Composto 331. Uma mistura de 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-o-tolil acetamida (100 mg, 0,22 mmol), K_2CO_3 (90 mg, 0,66 mmol) e piridin-2-ol (42 mg, 0,44 mol) em MeCN (5 ml) foi aquecida para 40°C e agitada durante a noite. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água (25 ml) e extraído com DCM (3x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC (DCM/MeOH=20/1) para gerar o produto desejado (20 mg, 17% de rendimento). ^{1}H-NMR(CDCl3, 400MHz),δ 8,08 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,26-6,82 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,6 (dd, 2H), 3,96 (br, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07-1,59 (m, 6 H), 1,51-1,25 (m, 2H); MS: 512,2 $(M+1)^+$

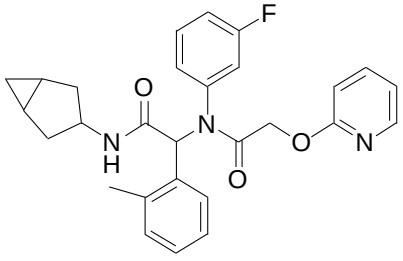
Os seguintes compostos da invenção também foram sintetizados a partir do composto cloroacetil apropriado **e** seguindo o procedimento geral previsto na etapa E.

Composto 351



^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$),δ8,07 (dd, 1H, J=4,8, 12), 7,56 (td, 1H, J=6,8, 1,6), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 5H), 5,39(s, 1H), 4,74 (d, 1H, J=14,8), 4,55 (d, 1H, J=15,2), 2,41 (s, 3H); MS: 487,3 $(M+1)^+$.

Composto 354

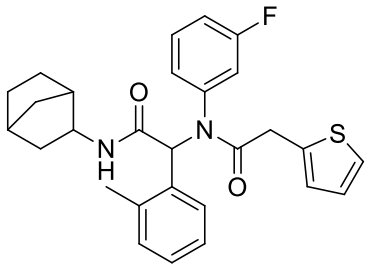


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,10-7,68 (m, 4H), 7,15-6,64 (m, 9H), 6,20 (s,

1H), 4,70 (d, 1H, J=14,4 MHz), 4,43 (d, 1H, J=15,2 MHz), 4,16 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,36-0,34 (m, 1H), 0,00--0,03 (m, 1H); MS: 474,2 $(M+1)^+$.

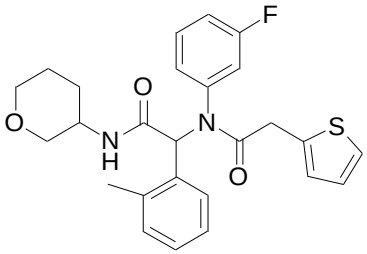
Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com o Esquema 4 (e etapas A-D, acima), usando a amina R^1 apropriada e derivado cloroacetil de R^4.

Composto 186



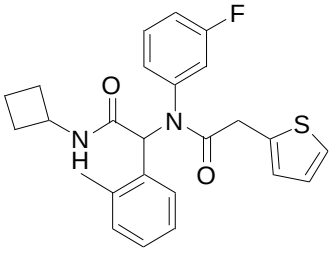
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,09 (m, 1H), 7,77-6,50 (m, 11H), 6,32 (s, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-0,75 (m, 10H); MS: 477,2 $(M+1)^+$.

Composto 200



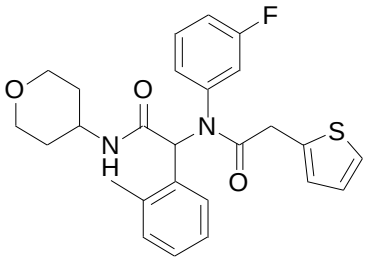
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36-6,28 (m, 11H), 3,76-2,87 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,86-1,23 (m, 4H); MS: 467,1 $(M+1)^+$.

Composto 178



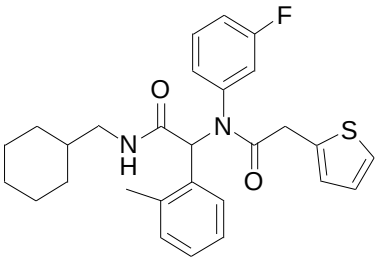
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,35 (s, 1H), 7,46(s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,12-6,44 (m, 9H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 3H); MS: 437,1 $(M+1)^+$.

Composto 159



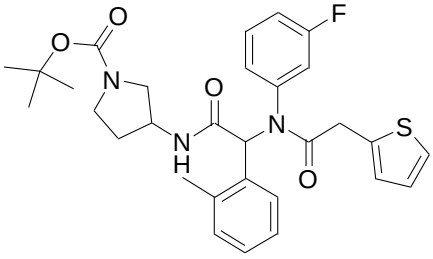
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,13 (d, 1H, J = 5,4), 7,70-6,50 (m, 11H), 6,25 (s, 1H), 3,84-3,49 (m, 5H), 3,32 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (m, 1H); MS: 467,2 $(M+1)^+$.

Composto 211



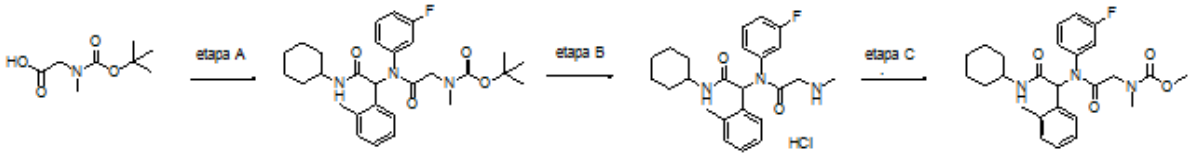
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (s, 1H), 7,76-6,66 (m, 11H), 6,27 (s, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59-0,81 (m, 12H); MS: 479,2 $(M+1)^+$.

Composto 190



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16-6,72 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,34-3,18 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); MS: 569,3 $(M+18)^+$, 452,2 $(M-100)^+$.

<u>Exemplo 8. Preparação do Composto 341</u>. <u>O Composto</u> 341 foi preparada de acordo com o Esquema 5, usando o seguinte protocolo



Etapa A: Éster tert-butil de ácido{[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-metil}-metil-carbâmico. O composto do título foi sintetizado através do

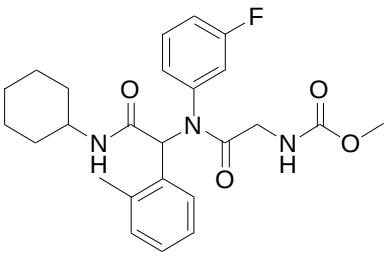
Esquema 1, como descrito na Etapa A do Exemplo 1. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,16-7,07 (m, 3,5H), 6,91-6,76 (m, 3,5H), 5,49 (d, 0,5H), 5,29 (d, 0,5H), 4,05 (d, 0,5), 3,95-3,80 (br, 1H), 3,73 (d, 0,5 H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,90 (d, 3H), 0,29 (d, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,32 (br, 2H), 1,16-1,01 (m, 4H); MS: 511,9 $(M+1)^+$.

Etapa B: N-Ciclohexil-2-[(3-fluor-fenil)-(2-metilamino-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (cloridrato). Uma mistura de éster tert-butil de ácido {[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-metil}-metil-carbâmico (150 mg, 0,29 mmol) em HCl/Et_2O (30% w/w, 5 ml) foi agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo para gerar o produto desejado, que foi usado diretamente sem purificação adicional (135 mg, 100% de rendimento).

Etapa C: Composto 341. A uma mistura de N-Ciclohexil-2-[(3-fluor-fenil)-(2-metilamino-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (cloridrato, 132 mg, 0,29 mmol) e Et_3N (85 mg, 0,6 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado cloroformato de metil (30 mg, 0,3 mmol) a 0°C. A reação foi agitada durante 3 horas na mesma temperatura. 10 ml de água foram adicionados e a mistura foi extraída com DCM (3x5 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC para gerar o produto puro (30 mg, 22% de rendimento). ^{1}H NMR (400MHz , CDCl3) δ 7,17-7,07 (m, 3H), 6,89-6,76 (m, 4H), 6,42 (s, 0,5H), 6,39 (s, 0,5H), 5,53 (d, 0,5H, J=7,6), 5,29 (d, 0,5H, J=8,4), 4,01-3,79 (3, 3H), 3,65-3,48 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,97-1,90 (br, 2H), 1,72-1,68 (br, 1H), 1,63-1,58 (br, 1H), 1,36-1,25 (br, 3H), 1,17-1,11 (m, 3H); MS: 470,2 $(M+1)^+$

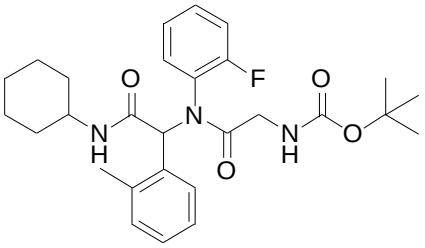
Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com Esquema 5, seguindo o protocolo acima.

Composto 334



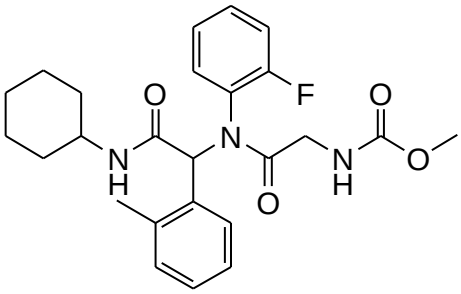
1H NMR (400 MHz, CDCl3), δ 7,16-6,74 (m, 6H), 6,34 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,54-5,26 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,98-1,62 (m, 4H), 1,42-0,98 (m, 6H); MS: 456,2 $(M+1)^+$.

Composto 352



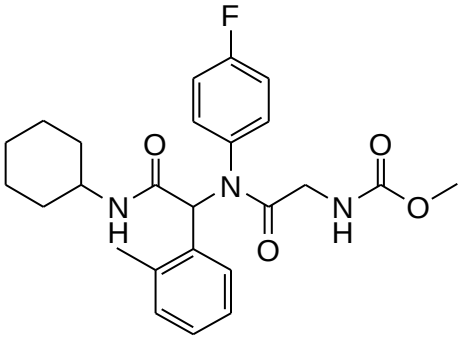
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H, J=6,8), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,98-6,64 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 5H), 1,32 (s, 9H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS: 498,2 $(M+1)^+$.

Composto 357



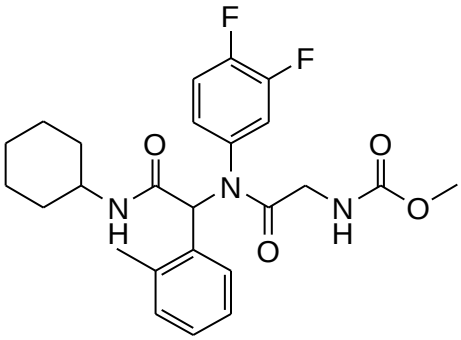
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,15-8,11 (m, 1H), 7,99-7,97 (d, 1H, J=7,6), 7,29-6,90 (m, 6H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,68-6,66 (d, 1H, J = 7,2), 6,27 (s, 1H), 3,61-3,40 (m, 5H), 3,30 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,28-0,91 (m, 5H); MS: 456,1 $(M+1)^+$.

Composto 353



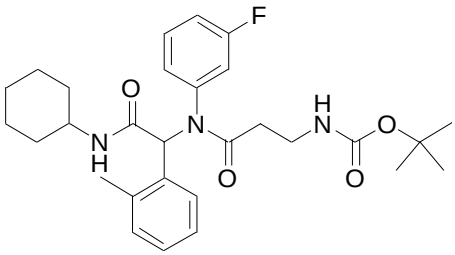
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,94-7,92 (d, 2H, J = 7,2), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,58-3,45 (m, 5H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,25-0,88 (m, 5H); MS: 456,2 $(M+1)^+$.

Composto 358



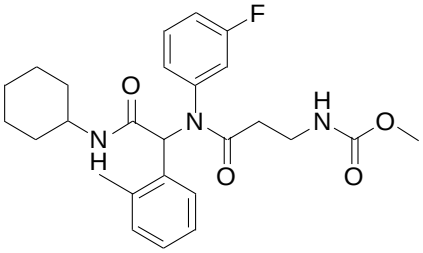
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,21-8,19 (m, 1H), 7,01-7,99 (d, 1H, J=7,6), 7,30-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,66-6,64 (d, 1H, J=7,2), 6,26 (s, 1H), 3,62-3,39 (m, 5H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,92 (m, 5H); MS: 474,0 $(M+1)^+$.

Composto 369



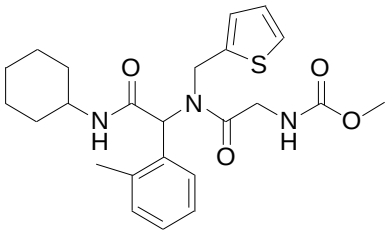
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ7,80-7,72 (br, 1,7H), 7,10-7,08 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8, 1H), 6,69 (d, J = 7,6, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,13-2,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1,5H), 2,04-2,00 (br, 1,3H), 1,78-1,52 (m, 5,5H), 1,52-1,11 (m, 12H); MS: 512,1 $(M+1)^+$.

Composto 374



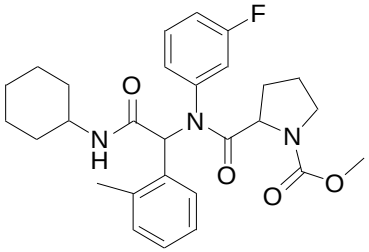
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ7,80 (br, 1H), 7,72 (br, 0,8H), 7,09-7,06 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,84 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,34 (s,3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,77-1,52 (m, 6H), 1,29-1,23 (br, 1H), 1,19-0,94 (m, 3H); MS: 470,1 $(M+1)^+$.

Composto 372



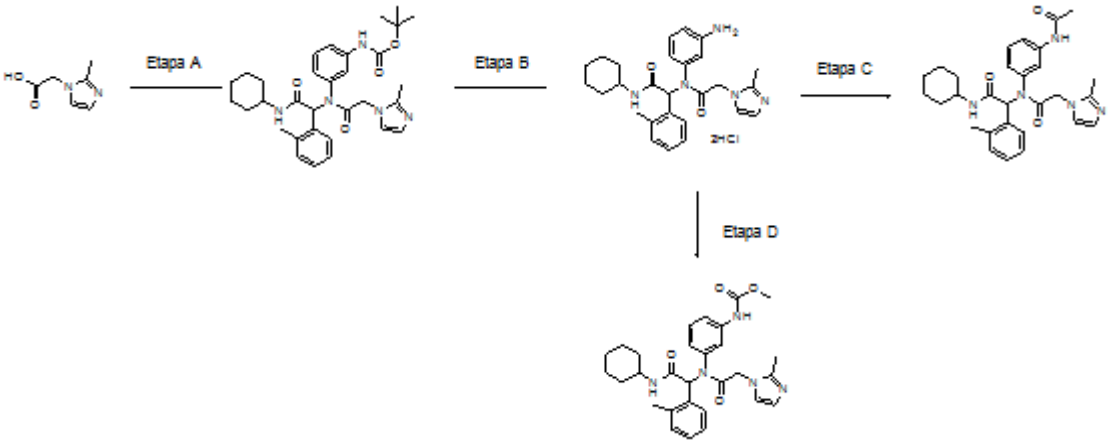
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,16-8,02 (m, 1H), 7,36-7,08 (m, 6H), 6,81-6,62 (m, 1,5H), 6,30 (s, 0,5H), 5,87 (s, 0,5H), 5,62 (s, 0,5H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,72 (d, J = 13,2, 0,5H), 4,44 (d, J = 13,2, 0,5H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 4H), 2,24 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,82-1,57 (m, 5H), 1,37-1,00 (m, 6H); MS: 458,0 $(M+1)^+$.

Composto 306



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02-7,94 (m, 1H), 7,79-7,32 (m, 1H), 7,39-6,48 (m, 7H), 6,24 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 7H), 1,29-1,06 (m, 7H); MS: 496,1 $(M+1)^+$.

<u>Exemplo 9. Preparação dos Compostos 225, 226, 236 e 241</u>. O composto do títulos foram preparados de acordo com o seguinte Esquema



Etapa A: Composto 224. O Composto 224 foi sintetizado de acordo com o Esquema 1 e seguindo o protocolo previsto no Exemplo 1, Etapa A. ^{1}H-NMR (300MHz , DMSO-d6), δ 9,48-9,25 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,53-7,30 (m, 4H), 7,08-6,47 (m, 5H), 6,10 (s, 1H), 4,98-4,62 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,46 (m, 14H),

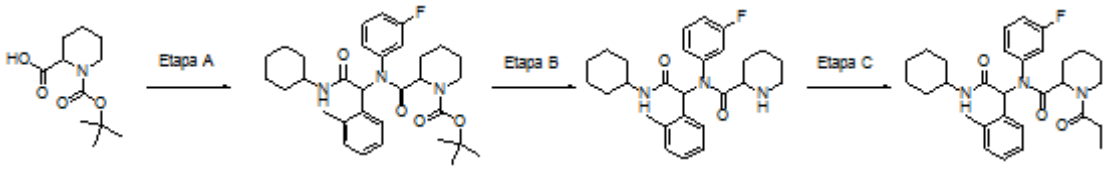
1,25-1,22 (m, 5H); MS: 560,3 $(M+1)^+$.

Etapa B: Composto 226. O Composto 226 foi preparado seguindo o protocolo previsto no Exemplo 8, etapa B. ^{1}H-NMR (300MHz , DMSO-d6), δ 14,43 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72-7,53 (m, 2H), 7,23-6,71 (m, 6H), 6,12 (s, 1H), 5,00-4,66 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 4H), 1,24-1,23 (m, 6H); MS: 460,3 (M+1) +.

Etapa C: Composto 236. A uma mistura do sal HCl do Composto 226 em DCM (5 ml) foi adicionada cloreto de acetil (20 mg, 0,24 mmol) a 0°C. A reação foi agitada durante 3 horas e a mistura resultante foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (DCM/MeOH=15/1) para gerar o produto puro (30 mg, 31% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 7,95 (s, 1H), 7,57-6,69 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,79-1,49 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 502,3 $(M+1)^+$.

Etapa D: Composto 241. O Composto 241 foi sintetizado seguindo o protocolo previsto no Exemplo 8, etapa C. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 8,04 (m, 1H), 7,62-6,45 (m, 10H), 6,34 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,91-1,63 (m, 5H), 1,40-1,07 (m, 5H); MS: 518,3 $(M+1)^+$.

Exemplo 10. Preparação do Composto 328. O Composto 328 foi preparado de acordo com o esquema seguinte



Etapa A: Éster tert-butil do ácido (SR, RS)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-p henil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico. A Etapa A foi realizada seguindo o Esquema 1 e o protocolo previsto no Exemplo 1, Etapa A e gerou dois pares de enantiômeros separados através de cromatografia.

Éster tert-butil do ácido (*SR*, *RS*)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-p henil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico. (PE/EtOAc=5/1; Rf1 = 0,35). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (br, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,10-6,82 (m, 8H), 4,45-4,45 (q, 1H), 3,78 (br, 0,5H), 3,635 (br, 1,5H), 3,45 (br, 0,5H), 2,30 (s, 1H), 1,75-1,42 (m, 7H), 1,42-1,02 (m, 18H) ; MS: 552,1 $(M+1)^+$.

Éster tert-butil do ácido (*RS*, *RS*)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico (PE/EtOAc=5/1; Rf1 = 0,3). ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6): δ 7,92-7,52 (m, 2H), 7,45-6,59 (m, 6H), 6,54-6,19 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,175-1,51 (m, 7H), 1,39-0,51 (m, 18H); MS: 552,1 $(M+1)^+$.

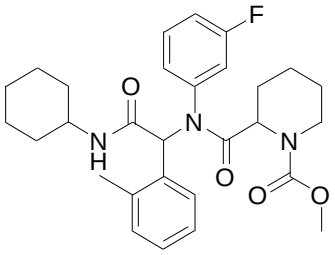
Etapa B1: Ácido (SR, RS)Piperidina-2-carboxílico (ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-amida (cloridrato). O composto do título foi sintetizado a partir de (*SR, RS*)-2- Éster tert-butil do ácido [(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-p henil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico através do protocolo previsto no Exemplo 8, etapa B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,12 (br, 1H), 8,11 (q, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (m, 0,4H), 7,16 (m, 0,4H), 7,07-6,73 (m, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,16 (br, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 1,78 (br, 1H), 2,35 (d, 3H), 1,75-1,56 (m, 9H), 1,46-1,05 (m, 7H); MS: 452,1 $(M+1)^+$.

Etapa B2:* Ácido *(RS, RS)Piperidina-2-carboxílico (ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-amida (cloridrato). O composto do título foi sintetizado a partir do éster tert-butil do ácido (*RS, RS*)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico através do protocolo previsto no Exemplo 8, etapa B também através do protocolo previsto no Exemplo 8, etapa B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,48 (br, 1H), 8,06 (br, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,18 (br, 1H), 7,09-7,07 (br, 2,66H), 6,86 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,16 (br, 2H), 3,63 (br, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,73 (br, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,84-1,43 (m, 9H), 1,28-0,90 (m, 6H); MS: 452,1 $(M+1)^+$.

Etapa C: Composto 328. Ao ácido *(SR, RS)*-piperidina-2-carboxílico (ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-amida (200 mg, 0,41 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado cloreto de propionil (50 mg, 0,53 mmol) a 0°C. A reação foi agitada durante 3 horas na mesma temperatura. A mistura resultante foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (DCM/MeOH=15/1) para gerar o produto puro (60 mg, 29% de rendimento); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-7,77 (m, 2H), 7,26-6,72 (m, 7H), 6,26-6,23 (d, 1H, *J*=13,6 MHz), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,75-0,93 (m, 19H); MS: 508,2 $(M+1)^+$.

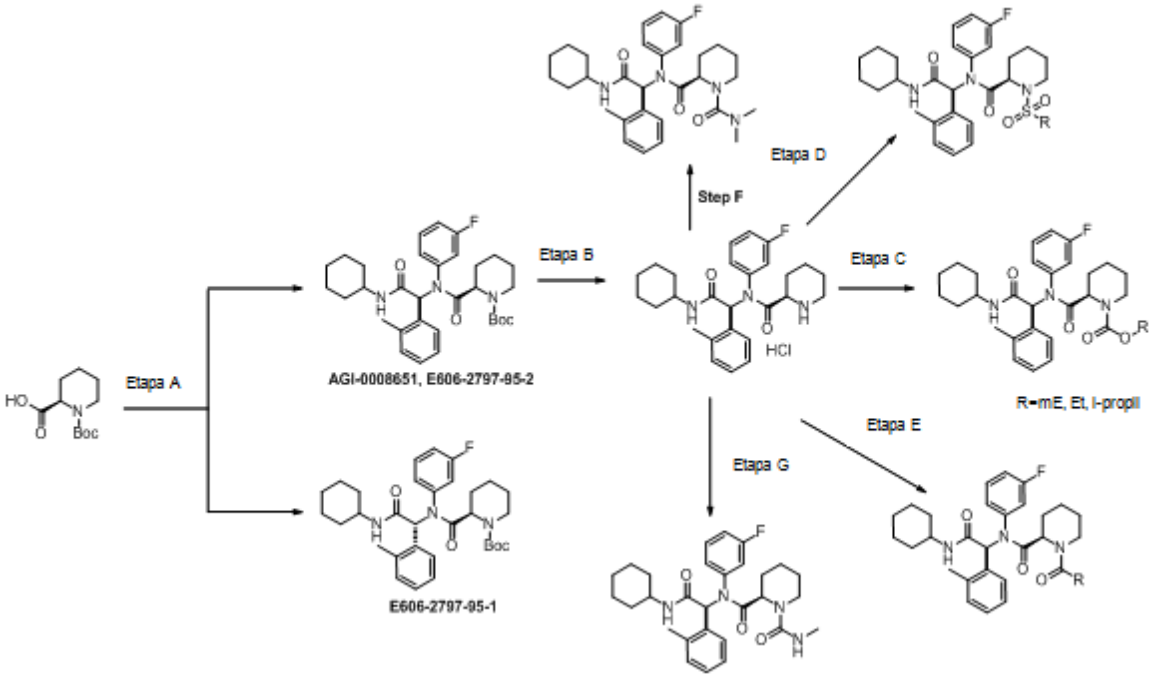
Os compostos seguintes também foram sintetizados de acordo com o Esquema previsto nesse Exemplo.

Composto 293 (a partir do éster tert-butil do ácido (*SR, RS*)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-p henil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,79 (m, 2H), 7,29-6,30 (m, 8H), 4,60-4,53 (m, 1H), 3,72-3,46 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,75-0,99 (m, 16H); MS: 510,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 11: Preparação de Compostos Estereoespecíficos de Fórmula A onde R^4 é um Piperidin-2-il Opcionalmente Substituído. Os Compostos de Fórmula A onde R^4 é piperidin-2-il opcionalmente substituído foram preparados de acordo com o esquema seguinte exemplificados para compostos da invenção específicos.



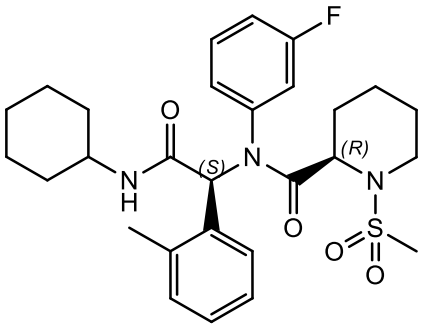
Etapa A: Composto 332. A Etapa A foi realizada de acordo com Esquema 1 usando o protocolo previsto no Exemplo 1, Etapa A e Composto 332 e seu isômero éster tert-butil do ácido (*R, R*)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico. Esses dois isômeros foram separados através de cromatografia (PE/EtOAc=5/1; Rf1=0,35, Rf2=0,3). O Composto 332 foi o isômero com alta polaridade. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7,92-7,78 (m, 2H), 7,28-6,08 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 9H), 1,39 (m, 9H), 1,31-0,94 (m, 9H); MS: 552,3 $(M+1)^+$.

Etapa B: Ácido (S,R)-Piperidina-2-carboxílico (ciclohexilcarbamoil-o-tolil-

metil)-(3-fluor-fenil)-amida (cloridrato) (Composto 337). O composto do título foi sintetizado através do protocolo geral previsto no Exemplo 8, etapa B. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 7,85-7,82 (br, 1H), 7,20-6,60 (m, 5H), 6,23-6,21 (br, 1H), 6,14 (s,1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,83-1,42 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 7H); MS: 452,2 $(M+1)^+$.

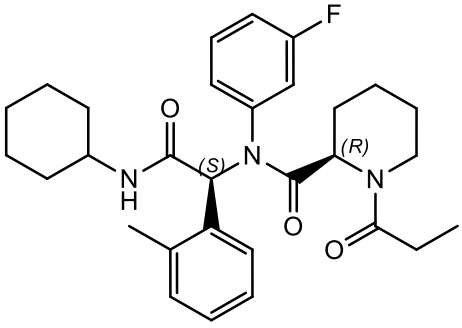
Etapa C: Éster metil do ácido (S, R)-2-[(Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico (R=metil). O composto do título foi sintetizado através do protocolo geral previsto no Exemplo 8, etapa C.

Etapa D: Composto 346



Ao Composto 337 (cloridrato; 150 mg, 0,31 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonil (45 mg, 0,4 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas. A mistura resultante foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (DCM/MeOH=20/1) para gerar o produto puro (80 mg, 48% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,96-7,78 (m, 2H), 7,20-6,20 (m, 7H), 6,11 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,84-1,51 (m, 8H), 1,42-0,95 (m, 9H); MS: 530,2 $(M+1)^+$.

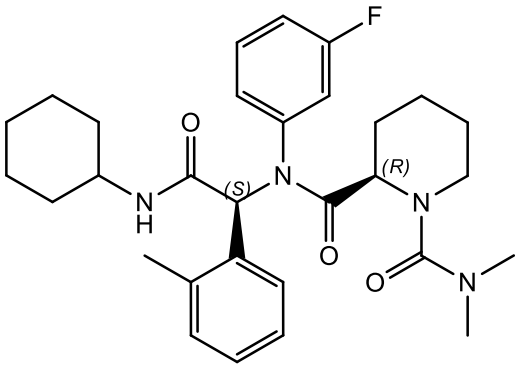
Etapa E: Composto 347.



O Composto 347 foi sintetizado a partir do Composto 337 através do protocolo previsto no Exemplo 10, etapa C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,85-

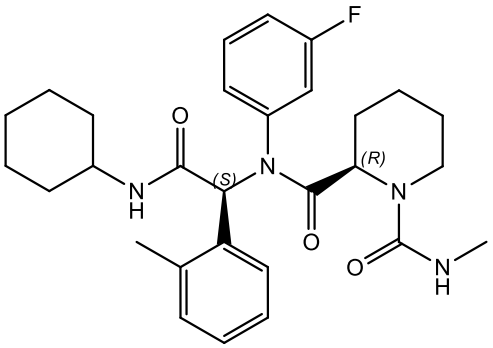
7,76 (m, 1H), 7,30-6,72 (m, 6H), 6,35-6,34 (br, 1H), 6,29(s, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,47-4,27 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 3H), 2,67-1,61 (m, 11H), 1,37-1,02 (m, 8H), 0,91(s, 3H); MS: 508,2 $(M+1)^+$.

Etapa F: Composto 365



Ao Composto 337 (cloridrato; 150 mg, 0,31 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionada cloreto de dimetilcarbamil (100 mg, 0,93 mmol) e Et_3N (95 mg, 0,93 mmol). A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (PE/EtOAc=1/1) para gerar o produto desejado (100 mg, 62% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,98 (d, 1H, J=8), 7,63 (s, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,77 (s, 1H),3,66-3,63 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,84-1,38 (m, 9H), 1,36-0,87 (m, 7H); MS:521,1 $(M-1)^-$.

Etapa G: Composto 364

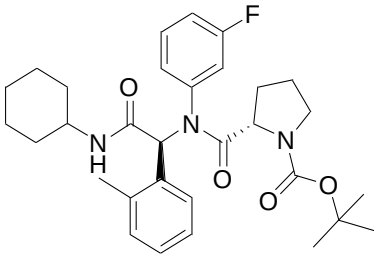


A uma mistura de Et_3N (160 mg, 1,6 mmol) e Composto 337 (380 mg, 0,78 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada uma solução de trifosgênio (230 mg, 0,78 mmol) em THF (20 ml). Após agitação durante 10 minutos, metilamina (1 M em THF, 1,3 ml, 1,3 mmol) foi adicionada em uma porção. A reação foi agitada durante 1,5 horas em temperatura ambiente. Água (50 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc

(2x20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com DCM/MeOH (30/1) para gerar o produto desejado (40 mg, 10% de rendimento); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ7,96-7,94 (d, 1H, J=7,6), 7,67(s, 1H), 7,17-6,83 (m, 4H), 6,59-6,57 (d, 1H, J=7,6), 6,34 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,51 (s, 1H),3,61-3,56 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45(s, 3H), 1,76-1,44 (m, 9H), 1,30-0,84 (m, 8H); MS: 509,2 $(M+1)^+$.

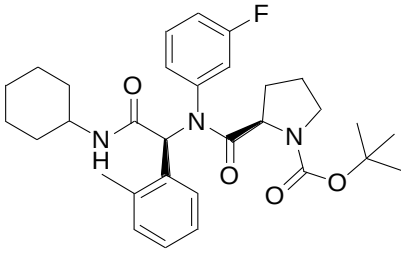
Os análogos seguintes foram sintetizados através dos procedimentos gerais previstos nesse Exemplo

Composto 343



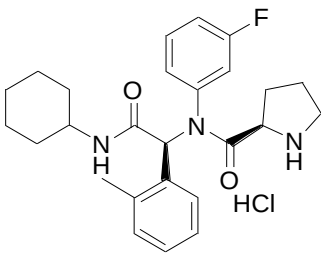
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-7,96 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,33-6,27 (m, 8H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,37 (d, 3H, *J*=6 MHz), 1,74-0,94 (m, 23H); MS: 538,3 $(M+1)^+$.

Composto 340



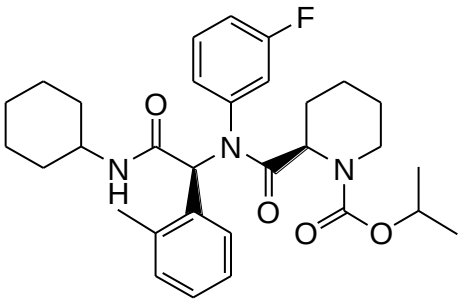
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ8,03-7,94（m, 2H）, 7,15-6,69(m, 6H), 6,29-6,20(m, 2H), 3,93-3,92(t, 1H), 3,60-3,58(t, 1H), 3,37-3,25(m, 2H), 2,37-2,33(m, 3H), 2,08-0,95(m, 23H); MS: 538,3 $(M+1)^+$.

Composto 376



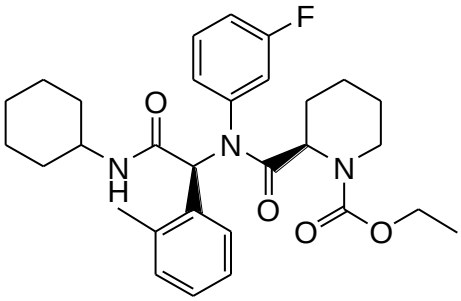
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,06-8,05 (d, J = 0,8, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16-6,82 (m, 8H), 6,66-6,12 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,10-2,81 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 8H), 1,29-0,47 (m, 6H); MS: 437,8 $(M+1)^+$.

Composto 338



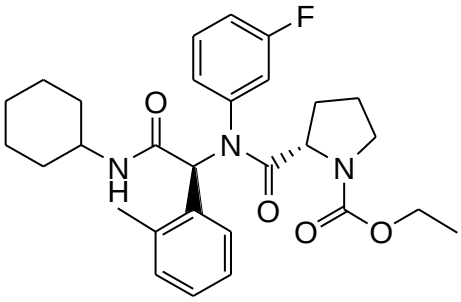
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,92-7,78 (m, 2H), 7,28-6,12 (m, 8H), 4,74-4,49 (m, 2H), 3,79-3,41 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 7H), 1,39-0,96 (m, 15H); MS: 538,3 $(M+1)^+$.

Composto 345



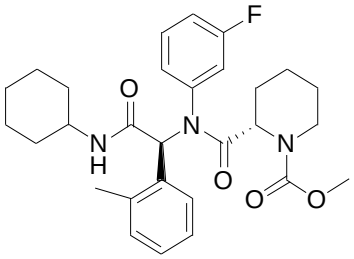
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,93-7,78 (m, 2H), 7,20-6,13 (m, 8H), 4,66-4,46 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,78-1,45 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 10H); MS: 524,3 $(M+1)^+$.

Composto 359



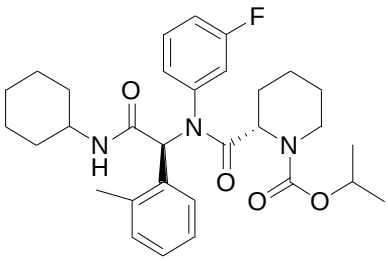
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ8,03-8,01 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,20-6,66(m, 7H), 6,25(s, 1H), 4,07-4,00(m, 3H), 3,63-3,61(m, 1H), 3,38-3,37(m, 1H), 3,32-3,30(m, 1H), 2,36(s, 3H), 1,83-1,52(m, 9H), 1,30-0,95(m, 9H); MS: 510,1$(M+1)^+$.

Composto 336



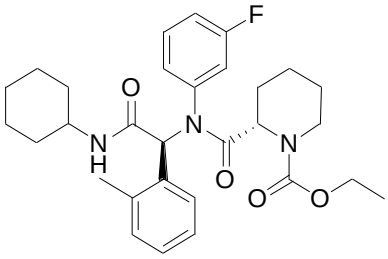
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,81 (m, 2H), 7,28-6,28 (m, 8H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,75-0,83 (m, 16H); MS: 510,2 $(M+1)^+$.

Composto 339



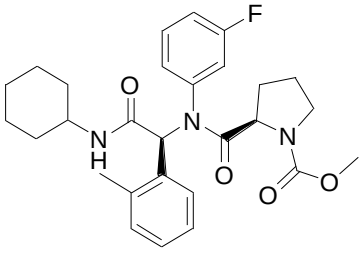
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,06-7,80 (m, 2H), 7,30-6,50 (m, 7H), 6,34 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,81-3,45 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,33 (m, 7H), 1,27-1,10 (m, 15H); MS: 538,3 $(M+1)^+$.

Composto 348



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,97 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,32-6,42 (m, 7H), 6,31 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,80-3,51 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,29(s, 3H), 1,75-1,52 (m, 8H), 1,44-0,96 (m, 11H); MS: 524,3 $(M+1)^+$.

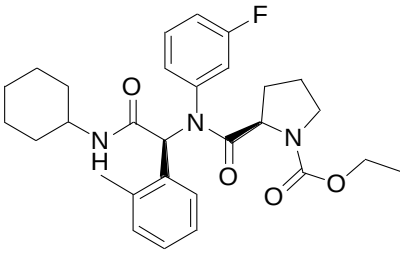
Composto 355



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,96-6,15 (m, 10H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,32-3,25 (, 2H), 2,35-2,08 (m, 3H), 1,94-1,49 (m, 9H), 1,28-0,85 (m, 5H);

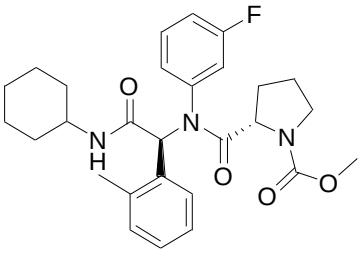
MS:496,2 $(M+1)^+$.

Composto 360



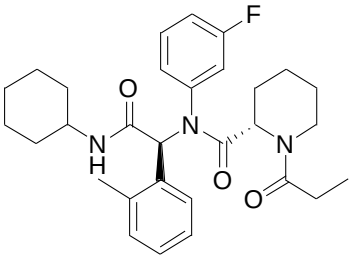
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,33-6,52 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 4,09-4,00 (m, 3H), 3,63-3,41 (d, 1H, J = 2,8), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,52 (m, 9H), 1,29-0,98 (m, 8H); MS: 510,2 $(M+1)^+$.

Composto 356



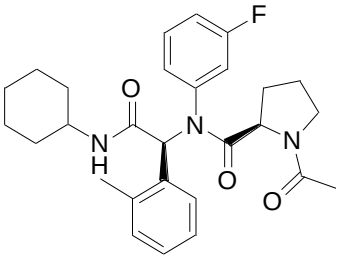
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,00-7. 94 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,35-6,48 (m, 7H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,84-1,52 (m, 9H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 496,2 $(M+1)^+$.

Composto 350



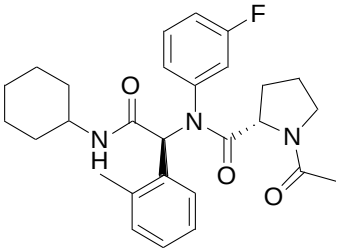
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,26-6,70 (m, 7H), 6,27-6,24 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 5H), 1,75-0,99 (m, 16H), 0,85 (t, 3H, *J*=7,4 Hz); MS: 508,3 $(M+1)^+$.

Composto 371



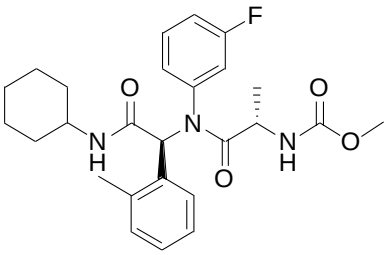
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,81-7,79 (d, J = 10,4 1H), 7,10-6,61 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 4,04-3,99 (d, J = 22,4, 1H), 3,64-3,33 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,53 (m, 12H), 1,32-0,63 (m, 5H); MS: 480,1 $(M+1)^+$.

Composto 370



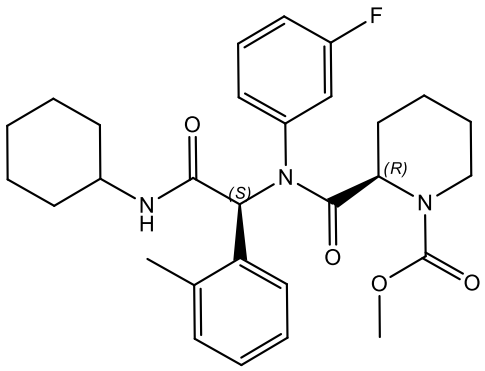
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,75 (m, 2H), 7,29-6,59 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 8H), 1,29-0,85 (m, 7H); MS: 480,1 $(M+1)^+$.

Composto 366



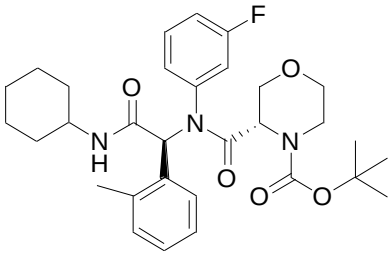
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7,71 (br, 1H), 7,10 (br, 2H), 6,87-6,68 (m, 4H), 6,36-6,32 (br, 2H), 4,68-4,66 (m, 0,5H), 4,64-4,59 (br, 0,5H), 3,85-3,84 (br, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40-3,34 (br, 1H), 2,90-2,88 (br, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,96-1,93 (br, 2H), 1,68-1,65 (br, 2H), 1,36-1,26 (br, 6H), 1,11-1,07 (br, 3H); MS: 484,1 $(M+1)^+$.

Composto 335



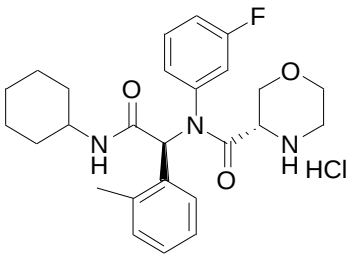
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,92 (s, 1H), 7,76-7,70 (br, 1H), 7,30-6,83 (m, 5H), 6,64-6,62 (d, 1H, J=5,7), 6,32 (br, 1H), 6,15(s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,45 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 7H); MS: 510,3 $(M+1)^+$.

Composto ***396***



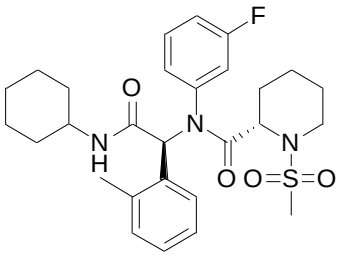
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,20-7,81(m, 2H), 7,36-6,39 (m, 8H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,82-3,51 (m, 5H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 3H), 1,77-0,94 (m, 19H); MS: 554,1 $(M+1)^+$.

Composto 395



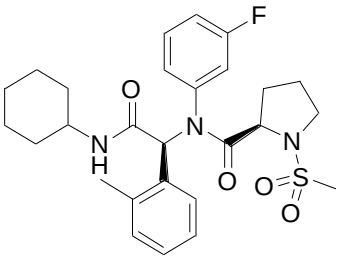
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,86 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,36-6,79 (m, 6H), 6,28-6,25 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,78-3,44 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,36-2,34 (d, 3H, *J* = 8,8), 1,76-1,74 (m, 4H), 1,30-1,11 (m, 6H); MS: 454,1 $(M+1)^+$.

Composto 349



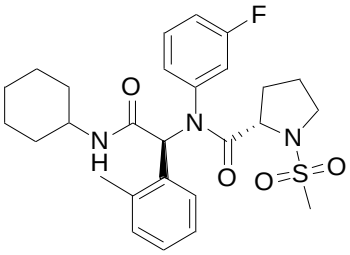
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,09-8,00 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,32-6,96 (m, 4H), 6,89-6,65 (m, 3H), 6,31-6,27 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,75-1,46 (m, 8H), 1,40-0,86 (m, 8H); MS: 530,2 $(M+1)^+$.

Composto 363



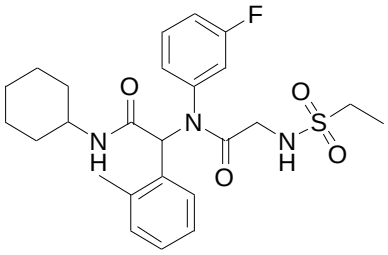
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,78-7,55 (m, 2H), 7,13-6,08 (m, 7H), 5,94 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,78-1,29 (m, 9H), 1,08-0,61 (m, 5H); MS: 516,2 $(M+1)^+$.

Composto 362



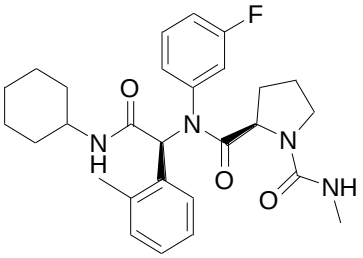
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-7,95 (m, 1H), 7,78-7,75 (d, 1H, J=10), 7,14-6,23 (m, 8H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 3H), 2,36-2,34 (d, 3H, J=6), 1,93-1,52 (m, 9H), 1,30-0,85 (m, 6H); MS: 516,0 $(M+1)^+$.

Composto 367



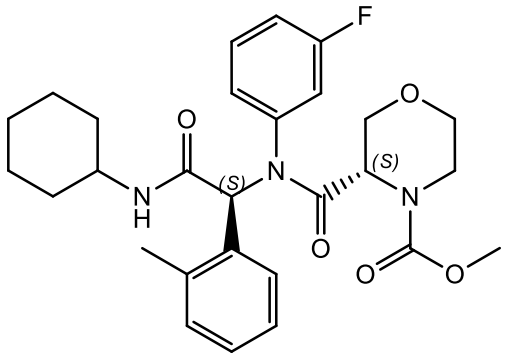
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 8,03 (m, 0,77H), 7,77 (m, 0,65H), 7,31 (br, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,99-2,93(q, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 4H), 1,29-0,98 (9H); MS: 490,2 $(M+1)^+$.

Composto 375



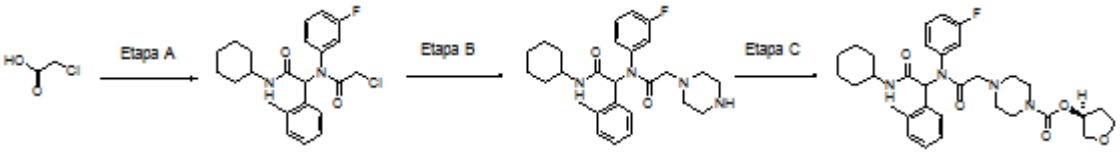
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,23-8,22 (d, J = 6,4 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,29-6,21 (m, 3H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,63-2,62 (d, J = 4,0, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,33 (m, 9H), 1,29-0,51 (m, 5H); MS: 494,8 $(M+1)^+$.

Composto 385



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,06-7,89 (m, 2H), 7,31-6,34 (m, 8H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,84-3,48 (m, 8H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,77-1,53 (m, 5H), 1,30-0,94 (m, 5H); MS: 512,0 $(M+1)^+$.

<u>Exemplo 12. Preparação do Composto 248</u>. O Composto 248 foi produzido usando o seguinte protocolo.



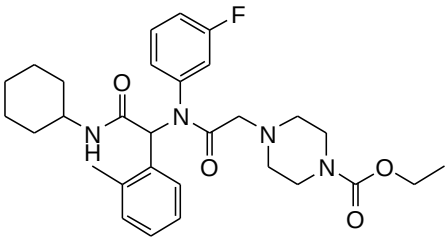
Etapa A: 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida. O composto do título foi sintetizado usando Esquema 1 e o procedimento geral previsto no Exemplo 1, etapa A.

Etapa B: N-Ciclohexil-2-[(3-fluor-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida. O composto do título foi sintetizado usando Esquema 2 e o procedimento geral previsto no Exemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ9,12 (br, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,11-6,71 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,31-0,98 (m, 6H); MS: 467,1 $(M+1)^{+}$.

Etapa C: Composto 248. A uma mistura de Et_3N (40 mg, 0,39 mmol) e *S*-tetrahidro-furan-3-ol (35 mg, 0,39 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada uma solução de trifosgênio (115 mg, 0,39 mmol) em THF (10 ml). Após agitação durante 10 minutos, N-Ciclohexil-2-[(3-fluor-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (300 mg, 0,64 mmol) foi adicionada em uma porção. A reação foi agitada durante 1,5 horas em temperatura ambiente. Água (15 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (2x20 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com DCM/MEOH (30/1) para gerar o produto desejado (280 33 mg, 15% de rendimento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,21-6,56 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,77-3,63 (m, 5H), 3,24 (s, 4H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 2,10-1,52 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 581,3 $(M+1)^{+}$.

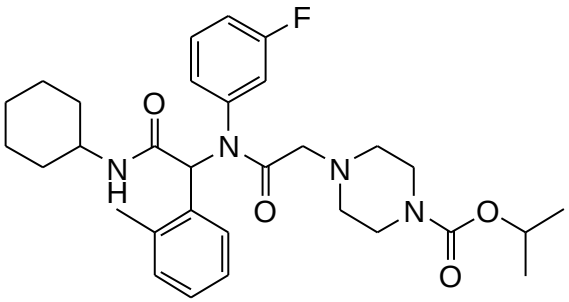
Os compostos seguintes foram sintetizados a partir de N-Ciclohexil-2-[(3-fluor-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida através da etapa C deste exemplo

Composto 249



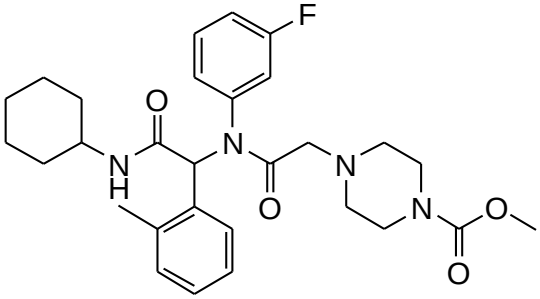
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (s, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,09-6,56 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 4,03-3,09 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 8H); MS: 539,3 $(M+1)^+$.

Composto 250



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,09-6,70 (m, 6H), 6,55 (br, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 4H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 11H); MS: 553,3 $(M+1)^+$.

Composto 185 e seu Sal HCl

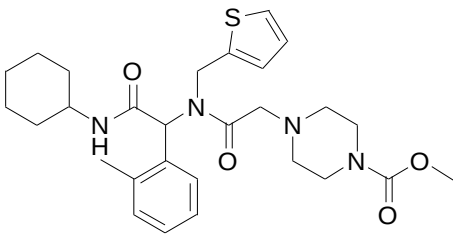


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,09-6,70 (m, 6H), 6,22 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (s, 4H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 525,3 $(M+1)^+$.

Sal HCl:

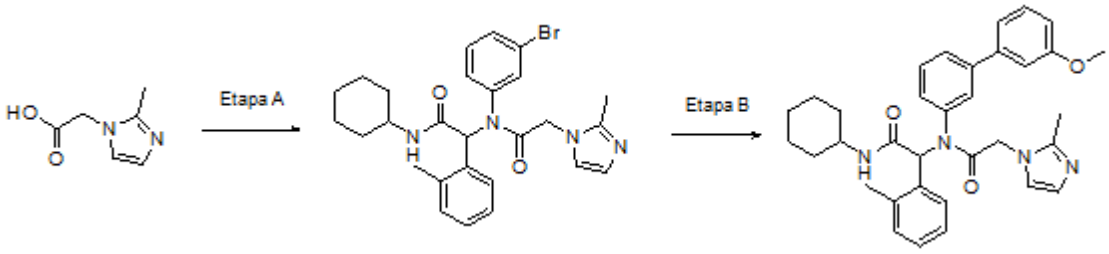
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ10,25(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,87(m, 1H), 7,36-6,62(m, 8H), 6,22(s, 1H), 4,05-3,83 (m, 4H), 3,42-3,38(m, 7H), 3,00(m, 2H), 2,38(s, 3H), 1,72-1,50(m, 5H), 1,38-1,00(m, 5H); MS: 525,3 $(M+1)^+$.

Composto 208



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,04-7,91 (m, 1H), 7,29-6,98 (m, 5H), 6,73-5,66 (m, 3H), 5,12-4,17 (m, 2H), 3,64-3,06 (m, 10H), 2,43-2,34 (m, 4H), 2,17 (s, 0,82H), 2,13 (s, 2,33H), 1,84-1,51 (m, 5H), 1,32-1,04 (m, 5H); MS: 527,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 13. Preparação do Composto 299. O Composto 299 foi preparado de acordo com o protocolo seguinte

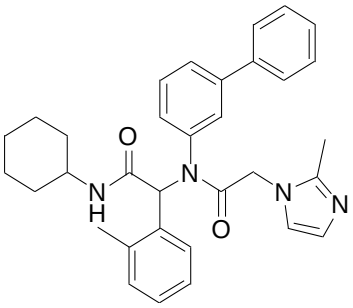


Etapa A: 2-{(3-Bromo-fenil)-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida. O composto do título foi sintetizado através do Esquema 1 e o protocolo previsto no Exemplo 1, etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,22-8,00 (m, 2H), 7,38-6,88 (m, 7H), 6,73-6,66 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,66-4,34 (m, 2H), 3,60(s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,92 (m, 5H); MS: 523,1 $(M+1)^+$.

Etapa B: Composto 299. Uma mistura de 2-{(3-Bromo-fenil)-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-N-ciclo-hexil-2-o-tolil-acetamida (209 mg, 0,4 mmol), (3-metoxifenil) ácido borônico (0,3 g, 2 mmol), K_2CO_3 (0,17g, 1,2 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (66m mg, 0,08 mmol) em DME (5ml) foi agitada a 80 ºC durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash para gerar o produto desejado como um pó amarelo (130 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,26-7,97 (m, 2H), 7,46-6,72 (m, 13H), 6,24 (s, 1H), 4,66-4,35 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,25-0,89 (m, 5H); MS: 551,1 $(M+1)^+$.

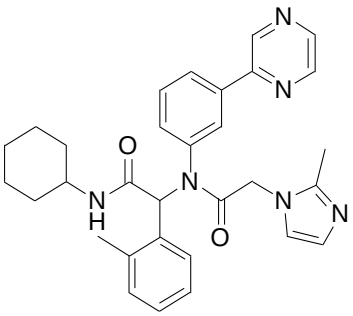
Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com os procedimentos previstos neste Exemplo.

Composto 286



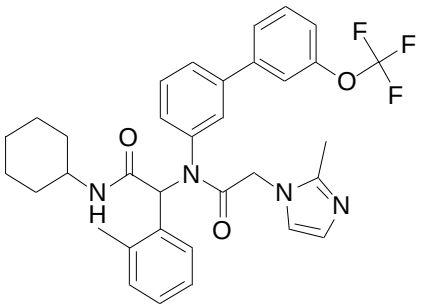
^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8,16-6,69 (m, 15H), 6,29 (d, 1H, *J*=9,6 Hz), 4,73-4,45 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,40 (d, 3H, *J*=24,4 Hz), 2,16 (s, 3H), 1,84-1,50 (m, 5H), 1,28-1,02 (m, 5H); MS: 521,2 $(M+1)^+$.

Composto 300



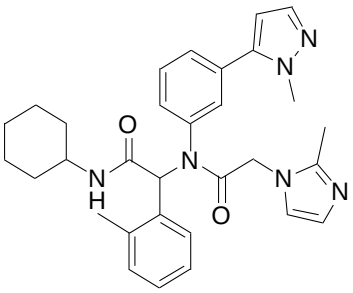
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,25-9,09 (m, 2H), 8,81(s, 1H), 8,35-8,03 (m, 2H), 7,64-7,23 (m, 2H), 7,18-6,71 (m, 7H), 6,26 (s, 1H), 4,76-4,45 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,78-1,55 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 5H); MS: 523,1 $(M+1)^+$.

Composto 292



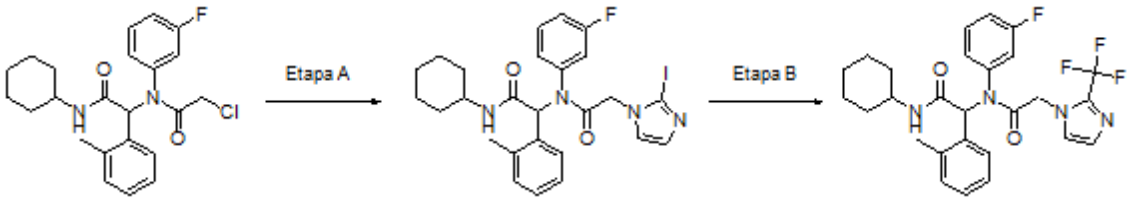
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,28-7,34 (m, 8H), 7,24-6,69 (m, 7H), 6,24 (d, 1H, *J*=6,8 Hz), 4,86-4,56 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 605,1 $(M+1)^+$.

Composto 315



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,14-8,01 (m, 2H), 7,49-7,03 (m, 6H), 6,89-6,73 (m, 4H), 6,38-6,14 (m, 2H), 4,69-4,40 (m, 2H), 3,83-3,53 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 525,1 $(M+1)^+$.

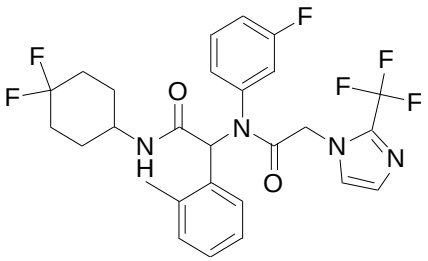
<u>Exemplo 14. Preparação do Composto 344</u>.



Etapa A: N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(2-iodo-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida. O composto do título foi sintetizado usando Esquema 2, e o protocolo previsto no Exemplo 2, etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-7,93 (m, 2H), 7,28-7,06 (m, 5H), 6,90-6,48 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 575,1 $(M+1)^+$.

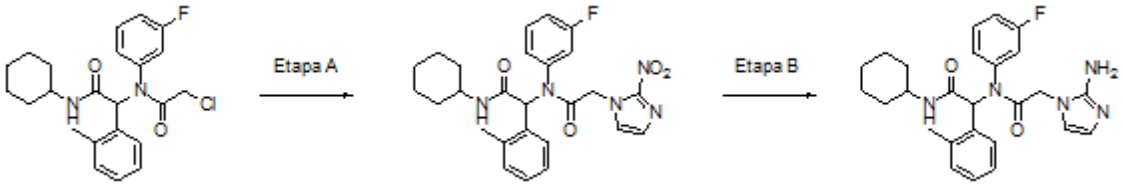
Etapa B: Composto 344. Uma mistura de N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(2-iodo-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida (144 mg, 0,25 mmol), KF (seco, 25 mg, 0,43 mol), CuI (75 mg, 0,39 mmol) e $CF_3SiC(CH_3)_3$ (60 mg, 0,43 mmol) em NMP seco (2,5 ml) foi agitada a 50°C durante 27 horas sob atmosfera de N_2. A mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com DCM (15 ml), lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado com prep-HPLC para gerar o produto desejado como um sólido (40 mg, 31% de rendimento),1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,89 (m, 2H), 7,42-6,38 (m, 9H), 6,19 (s,1H), 4,76-4,74 (m,2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,38 (s,3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 517,2 $(M+1)^+$.

Composto 373



O Composto 373 foi sintetizado através do procedimento descrito nesse exemplo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,41-7,07 (m, 6H), 6,87 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,70-6,69 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,20 (s,1H), 4,82-4,76 (m,2H), 3,84 (s, 1H), 2,38 (s,3H), 2,01-1,76 (m, 6H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H); MS: 552,6 $(M+1)^+$.

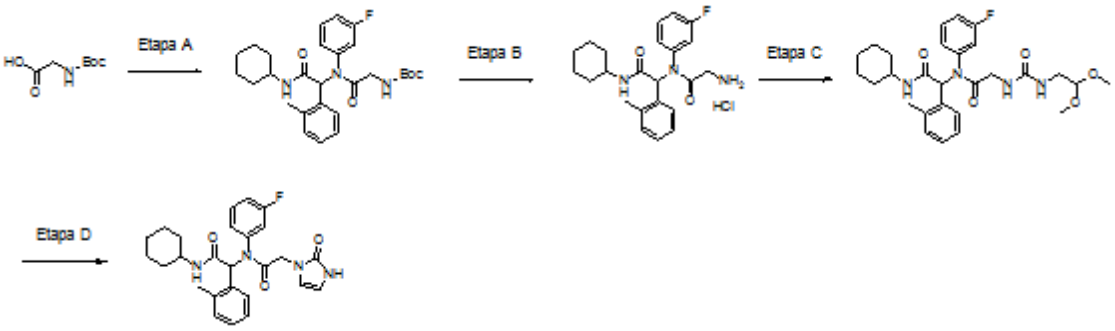
Exemplo 15. Preparação do Composto 326.



Etapa A: N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(2-nitro-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida. O composto do título foi sintetizado usando Esquema 2, e o protocolo previsto no Exemplo 2, etapa A.

Etapa B: Composto 326. Uma suspensão de N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(2-nitro-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida (110 mg, 0,22 mmol) e 10% Pd/C (30 mg) em MeOH (8 ml) foi agitada sob 1 atm de gás hidrogênio em temperatura ambiente durante 16 h. O sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi concentrado, purificado por prep-HPLC para gerar 30 mg de produto (30 mg, 30% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,75 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,88-6,67 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,19(s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,39-4,35 d, 1H), 4,13-4,08 (d, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,49 (m, 5H), 1,31-0,85(m, 5H); MS: 464,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 16. Preparação do Composto 319.



Etapa A: Composto 368. O composto do título foi sintetizado usando Esquema 1 e o protocolo previsto no Exemplo 1, etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 7,73 (br, 1H), 7,15 (d, J = 7,6, 1H), 7,09-7,09 (m, 1), 6,99-6,94 (m, 1H). 6,80-6,78 (m, 1H), 6,57 (br, 0,7H), 6,38 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,50-3,39 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,9-1,93 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,46-1,04 (m, 12H); MS: 498,1 $(M+1)^+$.

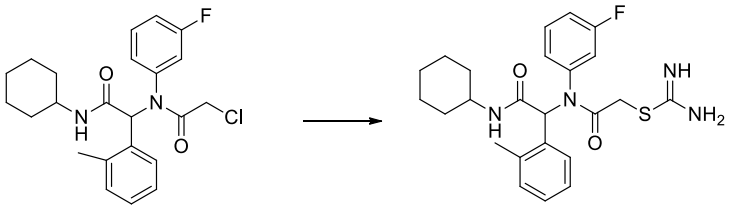
Etapa B: 2-[(2-Amino-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (cloridrato). O composto do título foi sintetizado usando o protocolo previsto no Exemplo 8, etapa B. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 8,1 (br, 1H), 7,66 (br, 1H), 7,03-6,70 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 3H), 1,29-1,00 (m, 3H), 0,80-0,76 (m, 3H); MS: 398,1 $(M+1)^+$.

Etapa C: N-Ciclohexil-2-[{2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil}-(3-fluor-fenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida. A uma mistura de 2-[(2-Amino-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acet-amida (433 mg, 1 mmol) e Et_3N (0,2 ml, 1,5 mmol) em DCM foi adicionada 2-Isocianato-1, 1-dimetoxi-etano (231 mg, 1,3 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 8 horas. A mistura resultante foi lavada com HCl (1 N), água, salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi lavado com Et_2O para gerar a N-Ciclohexil-2-[{2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil}-(3-fluor-fenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida bruta, que foi usada diretamente sem purificação adicional (350 mg, 66% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,12-7,78 (m, 2H), 7,35-6,20 (m, 10H), 4,41 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 7H), 3,05 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 529,1 $(M+1)^+$.

Etapa D: Composto 319. Uma mistura de N-Ciclohexil-2-[{2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil}-(3-fluor-fenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,19 mmol) em AcOH (1 ml) e HCOOH (0,7 ml) foi aquecida para 65°C durante 1 hora. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi suspenso em $NaHCO_3$ saturado (10 ml). O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com Et_2O para gerar o produto

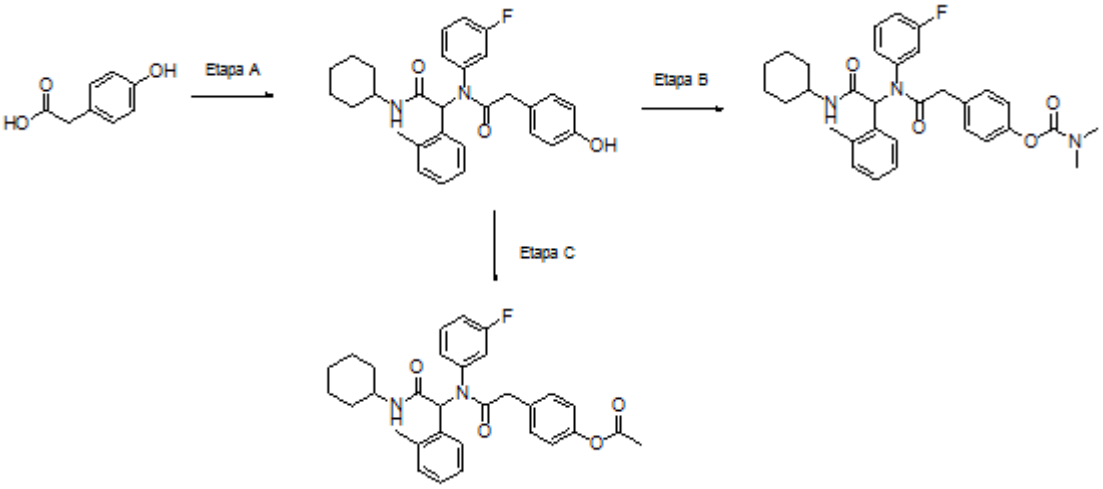
desejado (25 mg, 28% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,90 (s, 1H), 8,04-7,81 (m, 2H), 7,05-6,57 (m, 7H), 6,28-6,19 (m, 3H), 4,02 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,02 (m, 5H); MS: 465,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 17. Preparação do Composto 163.



A uma solução de 2-[(2-Cloro-acetil)-(3-fluor-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (208 mg, 0,50 mmol) em 1, 2-dicloroetano (10 ml) foi adicionada tioureia (54 mg, 0,71 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 8h e então resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração e purificado por prep. HPLC para gerar o subproduto como um sólido branco (60 mg, rendimento =26%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,02 (br, 4H), 8,06-6,57 (m, 9H), 6,17 (s,1H), 4,16-3,85 (m,2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,43 (s,3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,32-0,93 (m, 5H); MS: 457,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 18. Preparação dos Compostos 263 e 212.



Etapa A: Composto 217. N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida (Composto 217) foi sintetizado de acordo com o Esquema 1, através do procedimento geral previsto no Exemplo 1, etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,21 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 2H), 7,09-6,23 (m, 12H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 475,2 $(M+1)^+$.

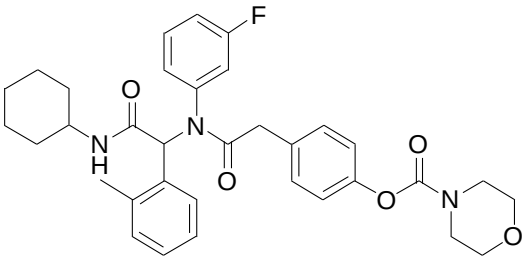
Etapa B: Composto 263. Uma mistura de N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(4-

hidroxi-fenil)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,21 mmol), Cloreto de dimetilcarbamil (46 mg, 0,42 mmol), Et_3N (64 mg, 0,42 mmol) e DMAP (26 mg, 0,21 mol) em DCM (15 ml) foi aquecida para 50°C durante 10 horas. Após se resfriar para temperatura ambiente, a mistura resultante foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (DCM/MeOH=20/1) para gerar o produto puro (45 mg, 40% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,65 (m, 2H), 7,26-6,24 (m, 12H), 3,81-3,32 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 546,1 $(M+1)^+$.

Etapa C: Composto 212. Uma mistura de N-Ciclohexil-2-{(3-fluor-fenil)-[2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-amino}-2-o-tolil-acetamida (200 mg, 0,42 mmol), Et_3N (260 mg, 0,84 mmol) e cloreto de acetil (70 mg, 0,84 mmol) em DCM (15 ml) foi agitada durante 10 horas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (PE/EtOAc=2/1) para gerar o produto puro (180 mg, 82% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,98-7,75 (m, 2H), 7,10-6,24 (m, 12H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,83 (m, 5H); MS: 517,3 $(M+1)^+$.

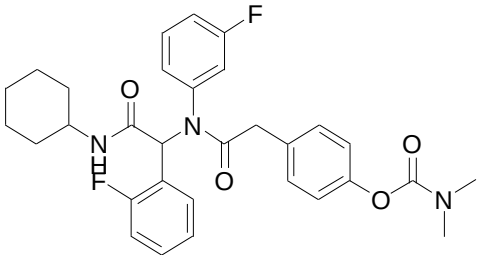
Os compostos seguintes foram sintetizados através do procedimento geral previsto nesse exemplo.

Composto 264



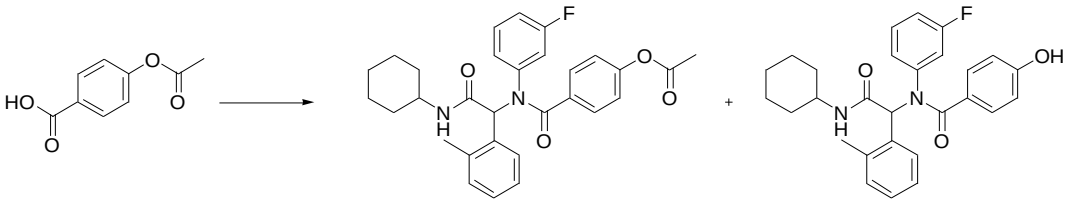
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,99-7,75 (m, 2H), 7,25-6,24 (m, 12H), 3,65-3,42 (m, 11H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS: 588,1 $(M+1)^+$.

Composto 313



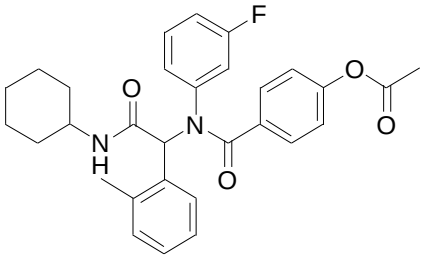
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,15 (m, 1H), 7,64-6,31 (m, 13H), 3,63 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 550,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 19. Preparação dos Compostos 215 e 216



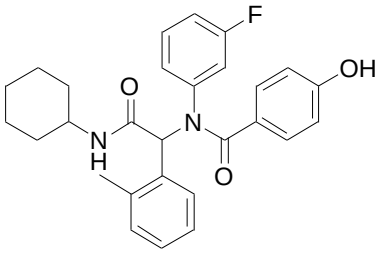
Éster fenil do ácido acético 4-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluor-fenil)-carbamoil]- (Composto 215) foi sintetizado através do Esquema 1, seguindo o procedimento geral previsto no Exemplo 1, etapa A e uma quantidade do subproduto-Ac (Composto 216) foi isolado da reação.

Composto 215



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, *J*=8,1 MHz), 7,29-6,75 (m, 12H), 6,47 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79-1,51 (m, 5H), 1,29-1,03 (m, 5H); MS: 503,2 $(M+1)^+$.

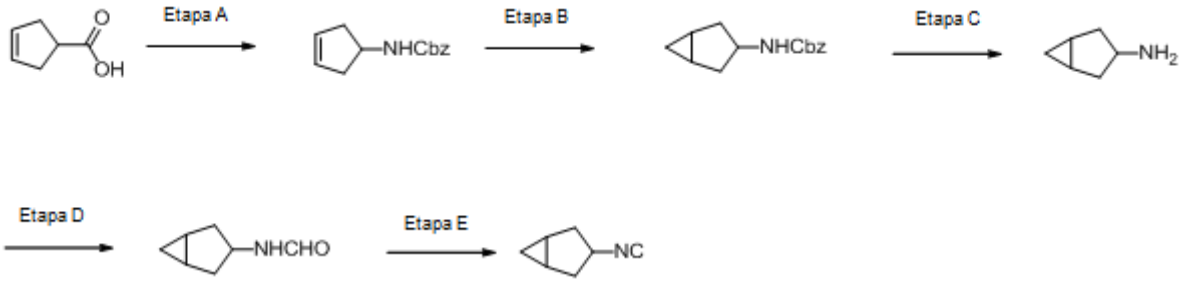
Composto 216



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,13 (d, 1H, *J*=7,6 MHz), 7,11-6,49 (m, 12H),

3,68-3,66 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,31-1,01 (m, 5H); MS: 461,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 20. Síntese de 3-Isociano-biciclo[3,1,0]hexano. O intermediário do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 333 e Composto 377 seguindo o Esquema 1



Etapa A: Para éster benzil do ácido Ciclopent-3-enil-carbâmico. A uma solução de ácido Ciclopent-3-eno carboxílico (5 g, 44,6 mmol) em tolueno (50 ml) foi adicionada uma solution de DPPA (13,5 g, 49 mmol) e Et_3N (5,4 g, 53,5 mmol) em tolueno (50 ml) gota a gota em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida para refluxo durante 2 horas e então álcool benzílico (7 ml, 66,9 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi refluxada durante a noite então resfriada para temperatura ambiente, lavado com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, e filtrada. O solvente orgânico foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 50/1 a 5/1) para gerar éster benzil do ácido ciclopent-3-enil-carbâmico puro (5 g, 52% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,46 (d, J = 8,0, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 5,66 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H)

Etapa B: Éster benzil do ácido Biciclo[3,1,0]hex-3-il-carbâmico. A uma solução de éster benzil de ácido Ciclopent-3-enil-carbâmico em DCM (30 ml) foi adicionada $ZnEt_2$ (1 M, 30,4 ml, 30,4 mmol) a 0°C sob atmosfera de N_2. CH_2I_2 (2,5 ml, 30,4 mmol) foi adicionada gota a gota sob a mesma condição. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura resultante foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi concentrado. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 50/1 a 5/1) para gerar o éster benzil do ácido Biciclo[3,1,0]hex-3-il-carbâmico puro (1,5 g, 46% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,37-7,31 (m, 5H), 7,50 (d, J = 4,6, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,98-3,96(m, 1H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,50 (m, 1H), 0,27 (m, 1H).

Etapa C: Para Biciclo[3,1,0]hex-3-ilamina. Uma solução de éster benzil do ácido

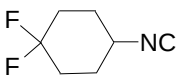
Biciclo[3,1,0]hex-3-il-carbâmico (1,5 g, 6,5 mmol) em MeOH (20 ml) foi hidrogenada com Pd/C (10%, 0,3 g) como catalisador sob pressão atmosférica durante 2 horas. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob vácuo para gerar o Biciclo[3,1,0]hex-3-ilamina como um sólido branco que foi usado diretamente sem purificação adicional (0,45 g, 71% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,35-3,64 (m, 3,8H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,23-1,13(m, 4H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,00 (br, 1H).

Etapa D: N-Biciclo[3,1,0]hex-3-il-formamida. Uma mistura de Biciclo[3,1,0]hex-3-ilamina (0,45 g, 4,6 mmol) em formato de etil (2 ml) foi refluxo durante 8 horas. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi purificado através de cromatografia eluída com PE/EtOAc (de 20/1 a 2/1) para gerar o N-Biciclo[3,1,0]hex-3-il-formamida. (460 mg, 80% de rendimento) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,67-7,59 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,32-1,28(m, 2H), 1,03-1,00 (m, 2H), 0,30-0,26 (m, 1H), 0,00 (m, 1H).

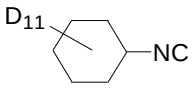
Etapa E: 3-Isociano-biciclo[3,1,0]hexano. Uma mistura de N-(Tetrahidro-piran-4-il)-formamida (0,46 g, 3,7 mmol), PPh_3 (1,06 g, 4 mmol), CCl_4 (0,57 g, 3,7 mmol), Et_3N (0,38 g, 3,7 mmol) em DCM (10 ml) foi aquecida para 45°C durante 8 horas. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi suspenso em Et_2O (25 ml). O sólido foi filtrado e o solvente foi concentrado e purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 100/1 a 20/1) para gerar o 3-Isociano-biciclo[3,1,0]hexano puro (0,1 g, 25% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,01 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 0,66-0,60(m, 2H).

Os seguintes intermediários foram sintetizados através das Etapas D e E do procedimento previsto neste exemplo e purificada através de cromatografia flash eluída com Et_2O ou PE para gerar o produto desejado como uma solução de Et_2O ou PE, que foi concentrada sobre pressão de 1 atm e usada diretamente.

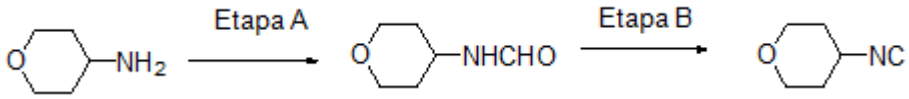
1, 1-Difluor-4-isociano-ciclohexano (solução PE) usado para síntese do Composto 342



D_{11}-Isociano-ciclohexano (solução Et_2O) usado para síntese do Composto 361



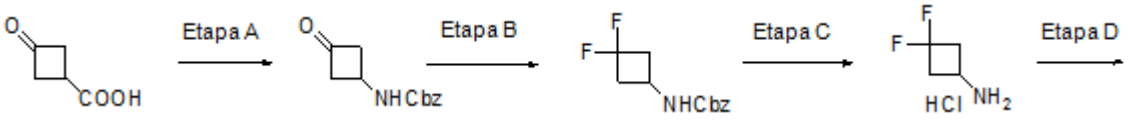
Exemplo 21. Síntese de 4-Isociano-tetrahidro-piran. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 179 seguindo o Esquema 1.

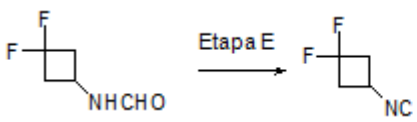


Etapa A: N-(Tetrahidro-piran-4-il)-formamida. Uma mistura de Tetrahidro-piran-4-ilamina (25 g, 247,5 mmol) em formato de etil (25 g, 338 mmol) foi refluxado durante 8 horas. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo para gerar a N-(Tetrahidro-piran-4-il)-formamida bruta, que foi usada diretamente sem purificação adicional (29 g, 90% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (br, 1H), 5,77 (br, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,50-3,84 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 2H).

Etapa B: Para 4-Isociano-tetrahidro-piran. Uma mistura de N-(Tetrahidro-piran-4-il)-formamida (29 g, 224 mmol), PPh_3 (64,8 g, 247 mmol), CCl_4 (34,5 g, 224 mmol), Et_3N (22,6 g, 224 mmol) em DCM (300 ml) foi aquecida para 45°C durante 8 horas. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi suspenso em Et_2O (250 ml). O sólido foi filtrado e o solvente foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc para gerar o 4-Isociano-tetrahidro-piran (15 g, 60% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,90-3,82 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H).

Exemplo 22. Síntese de 1,1-Difluor-3-isociano-ciclobutano. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 379 de acordo com Esquema 1.





Etapa A: Éster benzil do ácido (3-Oxo-ciclobutil)-carbâmico. Uma solução de ácido 3-Oxo-ciclobutano carboxílico (1,01 g, 8,8 mmol) e Et_3N (1,5ml, 10,5mmol) em

THF/Tolueno (1:1, 30ml) foi tratada com DPPA (1,9 ml, 8,8 mmol). A mistura foi agitada durante 3 horas a 60°C e então BnOH (1 ml, 9,7mmol) adicionado. A mistura de reação foi agitada durante outras 3 horas na mesma temperatura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo para remover a maior parte de THF e então diluída com EtOAc (50 20 ml). Essa mistura assim obtida foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia eluída com PE/EtOAc (4:1) para gerar o produto desejado como um sólido branco (rendimento: 0,48g, 25% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (m, 5H), 5,12 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (m, 2H).

Etapa B: Para Éster benzil do ácido (3,3-Difluor-ciclobutil)-carbâmico. A uma solução de éster benzil de ácido (3-Oxo-ciclobutil)-carbâmico (0,3 g, 1,37 mmol) em $CHCl_3$ (3 ml) foi adicionada DAST (0,88 g, 5,48 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e então interrompida com solução saturada de $NaHCO_3$ (25 ml). A mistura resultante foi extraída com DCM (3x15 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (PE/EA =5:2) para gerar o produto desejado (0,23g, 69% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,97 (br, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,47 (m, 2H).

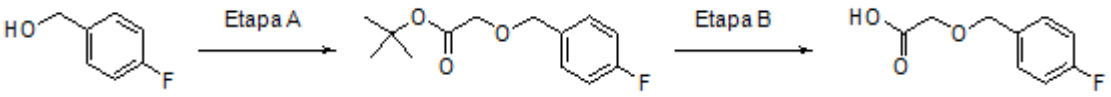
Etapa C: 3,3-Difluor-ciclobutilamina (cloridrato). Uma mistura de éster benzil do ácido (3,3-Difluor-ciclobutil)-carbâmico (1,47 g, 6,1 mmol) e 10% Pd/C (1 g) em MeOH (20 ml) foi agitada durante a noite sob atmosfera de H_2 (1 atm) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada através de uma placa de celite e lavada com MeOH. A filtração combinada com 2ml de conc. HCl e evaporada sob vácuo para gerar o produto desejado (0,81g, 85% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,60 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,89 (m, 4H).

Etapa D: N-(3,3-Difluor-ciclobutil)-formamida. O composto do título foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 20, etapa D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,53 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,96-2,87(m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H).

Etapa E: 1,1-Difluor-3-isociano-ciclobutano. O composto do título foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 20, etapa E e purificado através de cromatografia eluída com Et_2O para gerar o produto desejado como uma solução de Et_2O, que foi concentrada sobre pressão de 1 atm e usada diretamente. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-6): δ 4,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H).

Exemplo 23. Síntese de ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 214 de acordo com Esquema 1

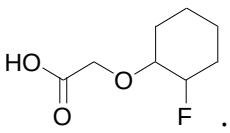


Etapa A: Éster tert-butil de ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético. A uma mistura de (4-Fluor-fenil)-metanol (0,6 g, 5,12 mmol) e $Bu_4N^+Cl^-$ (174 mg, 0,512 mmol) em tolueno (100 ml) foi adicionada solução de NaOH (50%, 100 ml) a 0°C. Éster tert-butil do ácido bromo-acético (2,0 g, 10,25 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A fase orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, seca com Na2OS4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (3/1) para gerar o éster tert-butil do ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético como um óleo incolor (1,18 g, 96% de rendimento) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa B: Ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético. Uma solução de éster tert-butil do ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético (1,1 g, 4,58 mmol) em TFA/DCM (1/1, 30 ml) foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi lavado com uma mistura de EtOAc/hexano para gerar o ácido (4-Fluor-benziloxi)-acético como um sólido, que foi usada diretamente sem purificação adicional (0,8 g, 94% de rendimento).

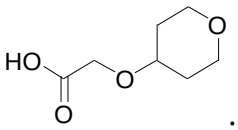
Os ácidos carboxílicos intermediários seguintes foram sintetizados através dos procedimentos gerais previstos nesse exemplo.

Ácido (2-Fluor-ciclohexiloxi)-acético usado para síntese do Composto 235



.

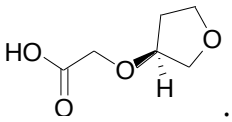
Ácido (Tetrahidro-piran-4-iloxi)-acético foi usado para síntese do Composto 259



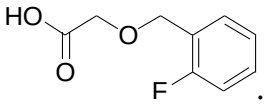
.

Ácido (S)-(Tetrahidro-furan-3-iloxi)-acético foi usado para síntese do Composto

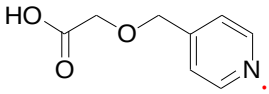
251



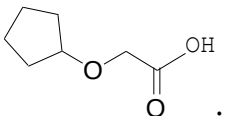
Ácido (2-Fluor-benziloxi)-acético foi usado para síntese do Composto 222



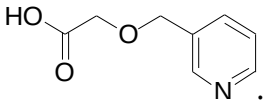
Ácido (Piridin-4-ilmetoxi)-acético foi usado para síntese do Composto 229



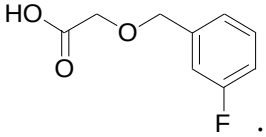
Ácido Ciclopentiloxi-acético foi usado para síntese do Composto 230



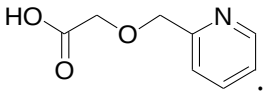
Ácido (Piridin-3-ilmetoxi)-acético foi usado para síntese do Composto 233



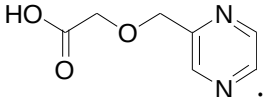
Ácido (3-Fluor-benziloxi)-acético foi usado para síntese do Composto 234



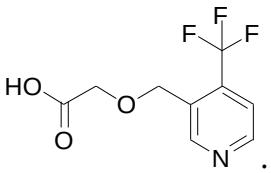
Ácido (Piridin-2-ilmetoxi)-acético foi usado para síntese do Composto 281



Ácido (Pirazin-2-ilmetoxi)-acético foi usado para síntese do Composto 282

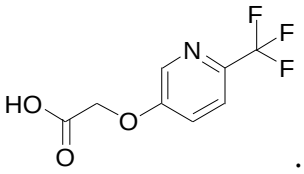


Ácido (4-Trifluormetil-piridin-3-ilmetoxi)-acético foi usado para síntese do Composto 303



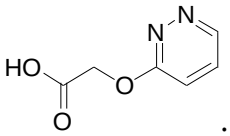
Ácido (6-Trifluormetil-piridin-3-iloxi)-acético foi usado para síntese do Composto

274



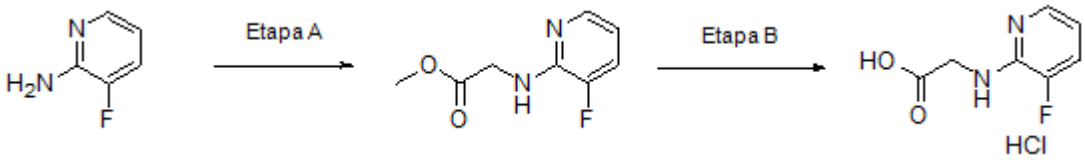
.

Ácido (Piridazin-3-iloxi)-acético foi usado para síntese do Composto 273



.

Exemplo 24. Síntese de Ácido 3-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para a síntese do Composto 361, Composto 342, Composto 333, Composto 301 e Composto 379.



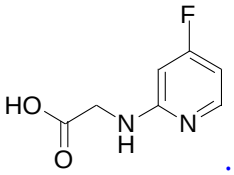
Etapa A: Éster metil do ácido (3-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético. A uma mistura de 40% solução aquosa de glioxal (1,5 ml) em MeOH (10 ml) foi adicionada uma pasta de 3-Fluor-piridin-2-ilamina (1,17 g, 10,5 mmol) em $HClO_4$ (3 ml). A mistura de reação foi aquecida para 70°C durante 48 horas. A mistura resultante foi ajustada para pH>8 com solução saturada de $NaHCO_3$ após ser resfriada para temperatura ambiente. A solução básica foi extraída com acetato de etil (3x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna flash para gerar o ácido metil do éster (3-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético como um sólido branco (600 mg, 31% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 2H, J = 4,8), 7,17 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,12 (br, 1H), 4,26 (d, 2H, J = 6,4), 3,78 (s, 3H).

Etapa B: Ácido (5-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético. Uma mistura de éster metil do ácido (3-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético (280 mg, 1,5 mmol) em 5 N HCl (5 ml) foi aquecida para refluxo durante 3 horas. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo para gerar o ácido (5-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético, que foi usada diretamente sem purificação adicional (300 mg, 97% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,13 (s, 2H).

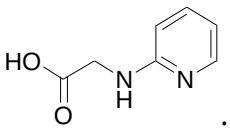
Os ácidos carboxílicos intermediários seguintes foram sintetizados através do

procedimento geral previsto nesse exemplo

Ácido (5-Fluor-piridin-2-ilamino)-acético (cloridrato) foi usado para o Composto 287

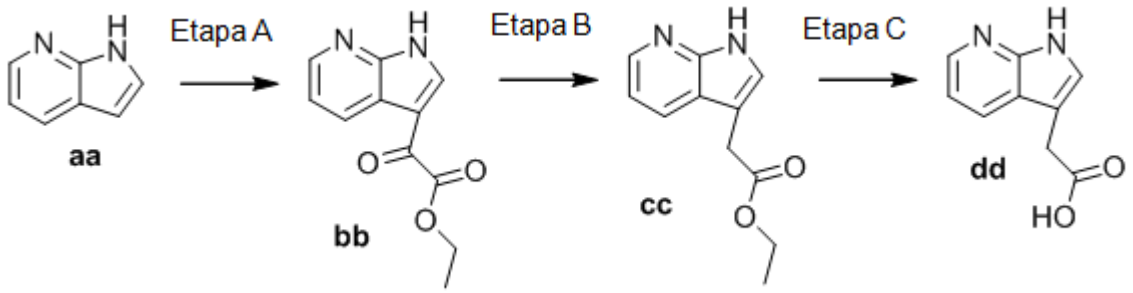


Ácido (Piridin-2-ilamino)-acético (cloridrato) foi usado para o Composto 316



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,65 (br, 2H), 8,94 (br, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,2), 6,91 (t, 1H, J = 6,4).

Exemplo 25. Síntese de ácido 1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (cloridrato). O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 276, Composto 203 e Composto 213.



Etapa A: Éster etil do ácido Oxo-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (bb). A uma solução de cloreto de alumínio (28,2 g, 0,212 mol) em DCM (50 ml) foi adicionada 7-azaindol (**aa**; 5,0 g, 0,042 mol) em uma porção em temperatura ambiente (25°C) sob N_2. Após 1h em temperatura ambiente, a mistura resultante foi resfriada para 0°C e uma solução de éster etil do ácido cloro-oxo-acético (28,9 g, 0,212 mol) em DCM (20 ml) foi adicionada gota a gota durante 1h. Após agitação durante 30 min na mesma temperatura, a reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi resfriada para 0°C e etanol (100 ml) foi adicionada gota a gota. Após um período de 30 min em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado. DCM (250 ml) e $NaHCO_3$ saturado (300 ml) foram adicionados, a fase aquosa foi extraída com DCM duas vezes, as orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4, concentradas para gerar o produto bruto. O produto bruto foi lavado com PE (20 ml), filtrado e o bolo de

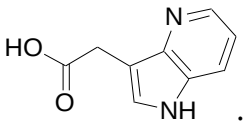
filtro foi seco para gerar **bb** (2,1 g, 23% de rendimento) como sólido amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,51 (s, 1H), 8,77-8,69 (m, 2H), 8,46-8,44 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,49-4,42 (q, 2H), 1,48-1,43 (t, 3H); MS: 219,0 $(M+1)^+$.

Etapa B: Éster etil do ácido (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (cc). A uma mistura de trietilsilano (2,0 g, 17,2 mmol) em TFA (20 ml) foi adicionado **bb** (1,0 g, 4,9 mmol) em uma porção em temperatura ambiente. Após um período de 16 h a 55°C, o solvente foi removido e $NaHCO_3$ saturado foi adicionado, seguido de DCM. A camada orgânica foi recolhida, seca com Na_2SO_4 e concentrada para gerar **cc** (400 mg, 43% de rendimento) como sólido amarelo sem purificação adicional para etapa seguinte. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,81 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,18-4,16 (q, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 3H); MS: 205,0 $(M+1)^+$.

Etapa C: Ácido (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (dd). Uma mistura de **cc** (0,4 g, 2,1 mmol) e $LiOH \cdot H_2O$ (0,35 g, 8,4 mmol) em THF/H_2O (10 ml, v/v=1:1) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. 4 M HCl aq foi adicionada a 0°C até pH=5, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com metanol, filtrado e a camada orgânica foi seca e concentrada para gerar **dd** (400 mg) bruto sem purificação adicional para etapa seguinte. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,06 (s, 1H), 8,29-8,15 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 3,72 (s, 2H); MS: 177,1 $(M+1)^+$.

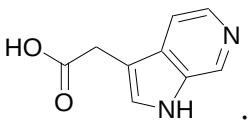
Os seguintes reagentes ácidos carboxílicos foram sintetizados através do procedimento geral deste exemplo

Ácido (1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-acético foi usado para síntese do Composto 275



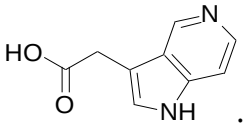
.

Ácido (1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-acético foi usado para síntese do Composto 276

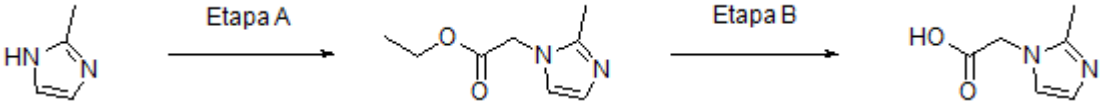


.

Ácido (1H-Pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético foi usado para síntese do Composto 261



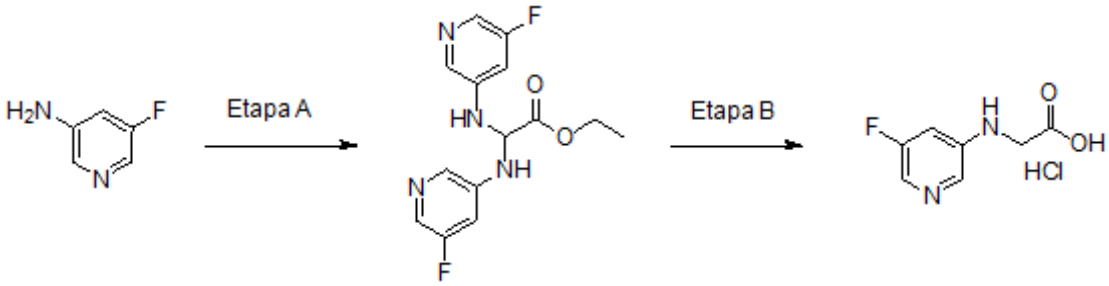
Exemplo 26. Síntese de Ácido 2-Metil-imidazol-1-il)-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 176 seguindo o Esquema 1.



Etapa A: Éster etil do ácido (2-Metil-imidazol-1-il)-acético. A uma solução de 2-Metil-1H-imidazol (20,52 g, 250 mmol) em THF (500 ml) foi adicionada K_2CO_3 (41,46 g, 300 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. Éster etil do ácido bromoacético (27,6 ml, 250 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 20/1 a 3/1) para gerar o éster etil do ácido (2-Metil-imidazol-1-il)-acético como um óleo incolor (23,4 g, 56% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, *J* = 6,8), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, *J*= 6,8).

Etapa B: Ácido (2-Metil-imidazol-1-il)-acético. Uma mistura de éster etil do ácido (2-Metil-imidazol-1-il)-acético (23,4 g, 0,14 mol) e NaOH (12 g, 0,3 mol) em uma mistura de H_2O (100 ml), THF (150 ml) e MeOH (150 ml) foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente. Os solvente orgânicos foram evaporados e a solução aquosa resultante foi extraída com 10% MeOH/ DCM. A camada aquosa foi acidificada com conc. HCl para pH=4 e todo solvente foi evaporado. O resíduo foi extraído com 40% MeOH/DCM e o solvente foi evaporado sob vácuo para gerar o ácido (2-Metil-imidazol-1-il)-acético como um sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,45 (d, 1H, *J* = 1,6), 7,39 (d, 1H, *J* = 1,6), 4,75 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

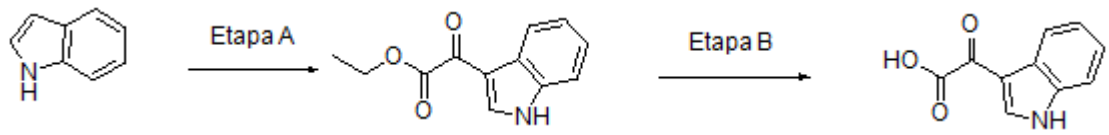
Exemplo 27. Síntese de Ácido 5-Fluor-piridin-3-ilamino)-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 310.



Etapa A: Éster etil do ácido Bis-(5-fluor-piridin-3-ilamino)-acético. A uma solução de 3-amino-5-fluropiridina (2,24 g, 20 mmol) em DMF seco (30 ml) foi adicionado éster etil do ácido Oxoacético (2,04 g, 40 mmol) em tolueno (30 ml). HCl/dioxano (3 M, 6,6 ml) foi adicionado gota a gota abaixo dos 15ºC. A mistura de reação foi agitada a 50ºC durante 70 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com $NaHCO_3$ aquoso saturado para pH>8, extraído com DCM, purificado através de cromatografia de sílica gel com MeOH/DCM (5%) para gerar o éster etil do ácido Bis-(5-fluor-piridin-3-ilamino)-acético (1,0 g, 32% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (s, 2H), 7,80 (s,2H), 7,18 (s, 2H, J = 7,2), 7,02 (d, 2H, J = 12), 5,63 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, J = 6,8), 1,53 (t, 3H, J = 6,8).

Etapa B: Ácido (5-Fluor-piridin-3-ilamino)-acético (cloridrato). Uma mistura de éster etil do ácido Bis-(5-fluor-piridin-3-ilamino)-acético (1 g, 3,2 mmol) e Pd/C (5%, 0,9 g) em HCl (6N, 20 ml) foi agitado durante a noite sob atmosfera de H_2 em temperatura ambiente. A mistura resultante foi basificada com 20% NaOH aquoso para pH>8 e extraída com éter. A fase aquosa foi ajustada para pH=4 e evaporado para secura sob pressão reduzida. O sólido residual foi triturado em 20% MeOH/DCM, filtrado e o filtrado foi evaporado sob vácuo para gerar o ácido (5-Fluor-piridin-3-ilamino)-acético (cloridrato) que foi usado diretamente sem purificação adicional (0,5 g, 74% de rendimento).

<u>Exemplo 28. Síntese de ácido (1H-Indol-3-il)-oxo-acético</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 262 seguindo o Esquema 1.

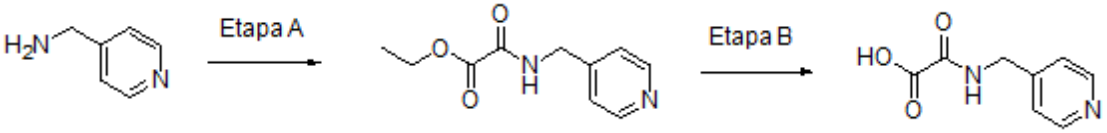


Etapa A: Éster etil do ácido (1H-Indol-3-il)-oxo-acético. O composto do título foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 25, etapa A.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,42 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 6,4), 7,57 (d, 1H, J = 6,4), 7,27 (m, 2H), 4,37 (q, 2H, J = 14, 5,1), 1,35 (t, 3H, J = 5,1).

Etapa B: Ácido (1H-Indol-3-il)-oxo-acético. A uma mistura de éster etil do ácido (1H-Indol-3-il)-oxo-acético (2,66 g, 12,2 mmol) em THF (300 ml) foi adicionada uma solução de NaOH (1,0g, 24,2mmol) em água (20 ml). A mistura de reação foi agitada durante 2h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo para remover a maior parte de THF. A fase aquosa foi acidificada para pH=3 com conc. HCl e então o precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para gerar o produto desejado (2,3 g, 100% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,86 (br, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 6,4), 7,54 (d, 1H, J = 6,4), 7,27 (m, 2H), 4,37 (q, 2H, J = 14, 5,1), 1,35 (t, 3H, J = 5,1).

<u>Exemplo 29. Síntese de Éster etil do ácido N-Piridin-4-ilmetil-oxalâmico</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 270 seguindo o Esquema 1.

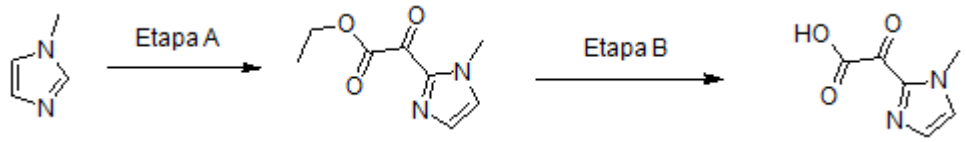


Etapa A: Éster etil do ácido N-Piridin-4-ilmetil-oxalâmico. A uma solução de 4-aminometilpiridina (7,5 g, 69,4 mmol) em THF seco (200 ml) foi adicionado etil cloro-oxacetato (8,55 ml, 76,3 mmol) e Et3N (14,5 ml) a 0ºC. A mistura foi agitada durante 3 horas na mesma temperatura e então concentrada. O resíduo foi diluído com $NaHCO_3$ saturado aquoso (100 ml), extraído com EtOAc (3x45 ml) e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 e filtrados. O solvente orgânico foi evaporado para secura para gerar o éster etil do ácido N-Piridin-4-ilmetil-oxalâmico como óleo marrom (12,6g, 87% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,57 m, 2H), 7,74 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,54 (d, 2H, J = 6,4, 14,4), 1,40 (t, 3H, J = 5,1).

Etapa B: Ácido N-Piridin-4-ilmetil-oxalâmico. O composto do título foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 28, etapa B.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,66 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 4,61 (d, 2H, J = 6).

<u>Exemplo 30. Síntese de Ácido 1-Metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 284 seguindo o Esquema 1.



Etapa A: Éster etil do ácido (1-Metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético. A uma solução de 1-metilimidazol (2,65g, 32,3mmol) em MeCN (30 ml) foi adicionado etil cloro-oxacetato (4,41g, 32,3 mmol) gota a gota a 0ºC seguido de Et3N (5,8 ml). A mistura de reação foi agitada durante a noite e então filtrada. O filtrado foi evaporado para secura, purificado por cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (2/1) para gerar o éster etil do ácido (1-Metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético puro (5,0 g, 85% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,47 (q, 2H, J= 6,8), 4,05 (s, 1H), 1,41 (t, 3H, J = 6,8)

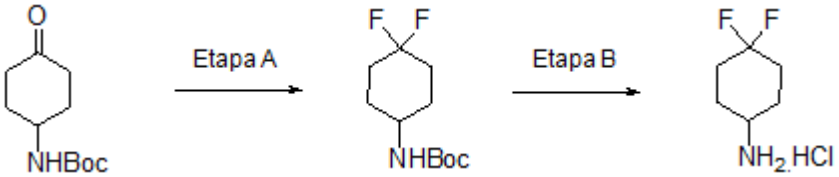
Etapa B: Ácido (1-Metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético. O composto do título foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 28, etapa B

<u>Exemplo 31. Síntese de Ácido Oxo-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 269 seguindo o Esquema 1.



Ácido Oxo-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético foi sintetizado através do procedimento geral previsto no Exemplo 25, etapa C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,71 (br, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 6,4), 8,14 (d, 1H, J = 6,4).

<u>Exemplo 32. Síntese de 4,4-Difluor-ciclohexilamina</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 331, Composto 330, Composto 378 e Composto 373, todos seguindo o Esquema 1.

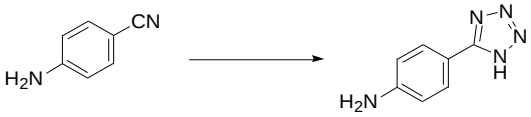


Etapa A: Éster tert-butil do ácido (4, 4-Difluor-ciclohexil)-carbâmico. A uma solução de éster tert-butil do ácido (4-Oxo-ciclohexil)-carbâmico (10 g, 47 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionado DAST (12,8 g, 80 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O

resíduo foi recristalizado com Et_2O e PE para éster tert-butil do ácido (4, 4-Difluor-ciclohexil)-carbâmico como um sólido (4,0 g, 32% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 6,91-6,89 (d, 1H), 3,44-3,43 (d, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,49-1,36 (m, 11H).

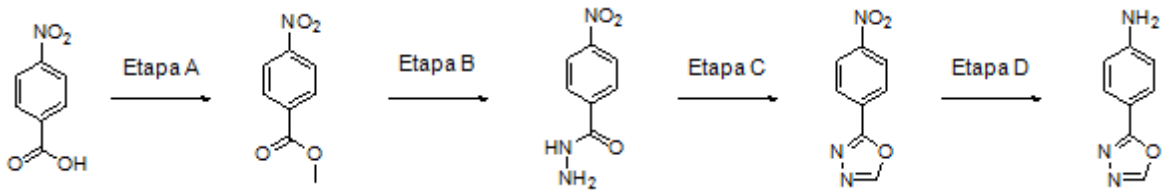
Etapa B: 4, 4-Difluor-ciclohexilamina (cloridrato). Uma mistura de éster tert-butol do ácido (4, 4-Difluor-ciclohexil)-carbâmico (4,0 g, 17 mmol) em Et_2O/HCl (saturado, 50 ml) foi agitada durante 3 horas. O precipitado foi recolhido por filtração e seco sob vácuo para gerar o 4, 4-Difluor-ciclohexilamina (cloridrato) que foi usado diretamente sem purificação adicional (2,0 g, 67% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 3H), 3,19-3,18 (s, 1H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,65-1,59 (m, 2H).

<u>Exemplo 33. Síntese de 4-(1H-Tetrazol-5-il)-fenilamina</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 285 através do Esquema 1.



A uma solução de 4-amino-benzonitrila (2,36 g, 20 mmol) em DMF seco (20 ml) foi adicionado NaN_3 (1,6 g, 30 mmol) e NH_4Cl (1,6 g, 30 mmol) e a mistura de reação foi refluxada durante a noite. Após se resfriar para temperatura ambiente, a mistura resultante foi diluída com 40 ml de água e extraída com EtOAc (3x30 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e evaporada para gerar o 4-(1H-Tetrazol-5-il)-fenilamina (1,5 g, 54% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 16,26 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 2H, J = 8,4), 6,70-6,67 (d, 2H, J = 8,4), 5,79-5,76 (s, 2H).

<u>Exemplo 34. Síntese de 4-[1,3,4]Oxadiazol-2-il-fenilamina</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 290 através do Esquema 1



Etapa A: Éster metil do ácido 4-Nitro-benzoico. A uma solução de ácido p-nitrobenzoico (8 g, 50 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado conc.H_2SO_4 (10 ml) gota a gota. A mistura de reação foi refluxada durante a noite e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (10 ml), lavado com água, salmoura, seco com Na_2SO_4, filtrado e o solvente foi concentrado para gerar o éster metil do ácido 4-Nitro-benzoico que

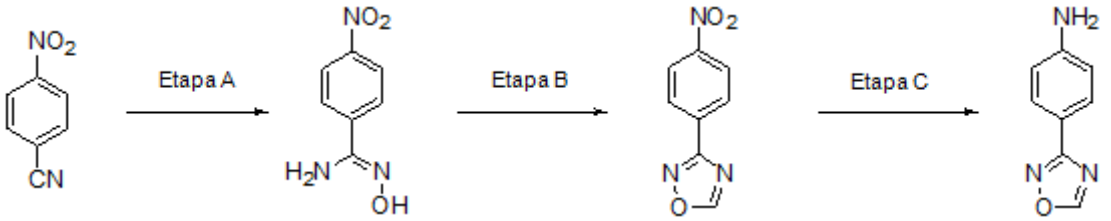
foi usado diretamente sem purificação adicional (7,2 g, 84% de rendimento).

Etapa B: Ácido 4-Nitro-benzoico hidrazida. A uma solução de éster metil do ácido 4-Nitro-benzoico (3,6g, 20mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionada Hidrato de hidrazina (2,0 g, 40 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura resultante foi evaporada sob vácuo para gerar o ácido 4-Nitro-benzoico hidrazida que foi usado diretamente sem purificação adicional (2,9 g, 81% de rendimento).

Etapa C: 2-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol. Uma mistura de ácido 4-Nitro-benzoico hidrazida (1,8 g, 10 mmol) em Trietiléster do ácido ortofórmico (30 ml) foi refluxada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com Et_2O para gerar o 2-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol puro (1,2 g, 78% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,60 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, 2H, J =9,2), 8,32-8,30 (d, 2H, J = 8,8).

Etapa D: Para 4-[1,3,4]Oxadiazol-2-il-fenilamina. Uma mistura de 2-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,2 g, 6 mmol) em MeOH (10 ml) foi hidrogenada durante a noite sob pressão atmosférica com 10% Pd/C (400 mg) como um catalisador em temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada. A filtração foi concentrada e purificada por cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 30/1 a 2/1) para gerar o 4-[1,3,4]Oxadiazol-2-il-fenilamina puro (0,8 g, 71% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,16 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, 2H, J = 9,2), 7,97-7,95 (d, 2H, J = 8,8), 6,09 (s, 2H).

<u>Exemplo 35. Síntese de 4-[1,2,4]Oxadiazol-3-il-fenilamina</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 291 através do Esquema 1.

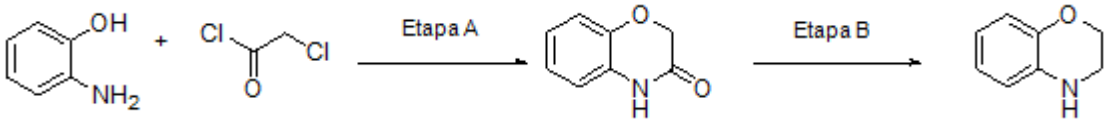


Etapa A: N-Hidroxi-4-nitro-benzamidina. Cloridrato de hidroxilamina (18 g, 200 mol) e K_2CO_3 (5,53 g, 400 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-Nitro-benzonitrila (8 g, 55mmol) em EtOH (200 ml). A mistura de reação foi refluxada durante a noite e a mistura quente foi filtrada. O filtrado foi recolhido e concentrado sob vácuo para fornecer N-Hidroxi-4-nitro-benzamidina que foi usada diretamente sem purificação adicional (9,4 g, 87% de rendimento).

Etapa B: Para 3-(4-Nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol. Uma mistura de N-Hidroxi-4-nitro-benzamidina (5,2 g, 30 mmol) em éster trietil de ácido ortofórmico (50 ml) foi refluxada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi lavado com Et_2O para gerar o 3-(4-Nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol que foi suficientemente puro para ser usado diretamente (4,6 g, 92% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,87 (s, 1H), 8,39-8,32 (m, 4H).

Etapa C: Para 4-[1,2,4]Oxadiazol-3-il-fenilamina. Uma mistura de 3-(4-Nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (2,3 g, 16 mmol) em MeOH (20 ml) foi hidrogenada durante a noite sob pressão atmosférica com 10% Pd/C (400 mg) como um catalisador em temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 30/1 a 2/1) para gerar a 4-[1,2,4]Oxadiazol-3-il-fenilamina pura (1,5 g, 77% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,13 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, 2H, J = 8,4), 6,69-6,67(d, 2H, J = 8,4), 5,95 (s, 2H).

<u>Exemplo 36. Síntese de 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 202 via Esquema 1

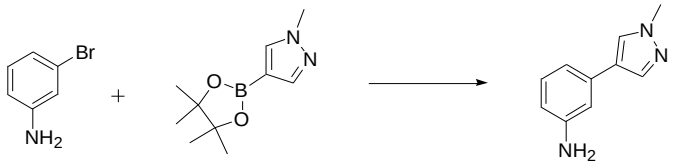


Etapa A: Para 4H-Benzo[1,4]oxazin-3-ona. A uma mistura de 2-aminofenol (5,45 g, 49,98 mmol), TEBA (11,4 g, 50,00 mmol) e $NaHCO_3$ (16,8 g, 200,00 mmol) em $CHCl_3$ (30 ml) foi adicionada uma solução de 2-clorocloreto de acetil (8,16 g, 72,21 mmol) em $CHCl_3$ (5 ml) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante mais 1 h na mesma temperatura e então aquecida a 55°C durante 10 horas com agitação. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e então 50 ml de água foram adicionadas. O precipitado foi recolhido, purificado por recristalização para gerar a 4H-Benzo[1,4]oxazin-3-ona como um sólido branco (3,6 g , 48% de rendimento). ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 6,97-6,86 (m, 4H), 4,55 (s, 2H).

Etapa B: 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina. A uma mistura de LAH (3,6 g, 94,74 mmol) em THF (80 ml) foi adicionada uma solução de 4H-Benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,7 g, 38,22 mmol) em THF (21 ml) gota a gota em temperatura ambiente. A mistura de reação foi refluxada durante a noite. A mistura resultante foi resfriada para 0°C e então interrompida pela adição de 3,6 ml de H_2O, seguido de 10,8 ml de solução 15% NaOH. O

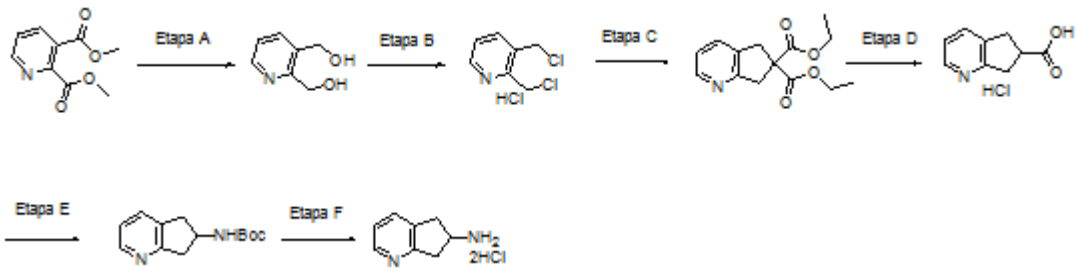
precipitado foi filtrado e o solvente foi extraído com EtOAc (2x50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada para gerar a 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como óleo vermelho que foi suficientemente puro para ser usado diretamente (1,5 g , 50% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 6,67-6,41 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H).

Exemplo 37. Síntese de 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 223 via Esquema 1.



3-Bromo-fenilamina (0,83 g, 4,8mmol) foi dissolvida em 30 ml de tolueno seco com agitação, e 15 ml de EtOH foram adicionados. Em seguida, uma solução de Na_2CO_3 (3,3 g, 31,2 mmol) em água (15 ml) foi adicionada seguido de 4-(4,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (1,0 g, 4,8 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,28 g, 0,24 mmol). A mistura de reação foi aquecida para refluxo com agitação durante a noite. A mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada e a solução foi extraída com EtOAc (3x30 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel flash eluída com PE/EtOAc (de 2/1 a 1/3) para gerar 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina como um sólido branco (0,56 g, 67% de rendimento).

Exemplo 38. Síntese de 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 318 através do Esquema 1.



Etapa A: Para (3-Hidroximetil-piridin-2-il)-metanol. A uma solução de éster dimetil do ácido piridina-2,3-dicarboxílico (35 g, 179 mmol) em EtOH (400 ml) foi adicionado $NaHB_4$ (35 g, 921 mmol) aos poucos. A mistura de reação foi refluxada

durante a noite e a mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado para gerar o produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluída com DCM/MeOH/Et3N (de 51/1/0,2 a 100/1/0,5) para gerar o (3-Hidroximetil-piridin-2-il)-metanol puro como óleo marrom (6 g, 24% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ8,42(d, 1H, J = 4), 7,74(d, 1H, J = 7,6), 7,27-7,22(m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,19(br, 2H).

Etapa B: 2,3-Bis-clorometil-piridina. A uma mistura de (3-Hidroximetil-piridin-2-il)-metanol (5,5 g, 43 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionado $SOCl_2$ (5 ml) a 0°C. A reação foi agitada durante 2 horas a 75°C e então evaporada sob vácuo para gerar o 2,3-Bis-clorometil-piridina (cloridrato) bruto que foi usado diretamente sem purificação adicional (6 g, 71% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ15,86 (br, 0,6H), 8,69(d, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,02 (s, 2H).

Etapa C: Para Éster dietil do ácido 5,7-Dihidro-[1]pirindina-6,6-dicarboxílico. A 100 ml de EtOH foi adicionado Na (1,6 g, 68 mmol) aos poucos. Após o sólido ser dissolvido, éster dietil do ácido Malônico (4,94 g, 30,86 mmol) foi adicionado, seguido de uma solução de 2,3-Bis-clorometil-piridina (cloridrato, 5,4 g, 30,86 mol) em EtOH (100 ml). A mistura de reação foi refluxada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e diluída com água (100 ml). A mistura assim obtida foi extraída com EtOAc (3x30 ml) e a camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluída com (PE/EtOAc de 50/1 a 10/1) para gerar o éster dietil do ácido 5,7-Dihidro-[1]pirindina-6,6-dicarboxílico puro como um óleo incolor. (2,9 g, 35% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ8,38 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,25-4,20 (q, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,27 (t, 3H).

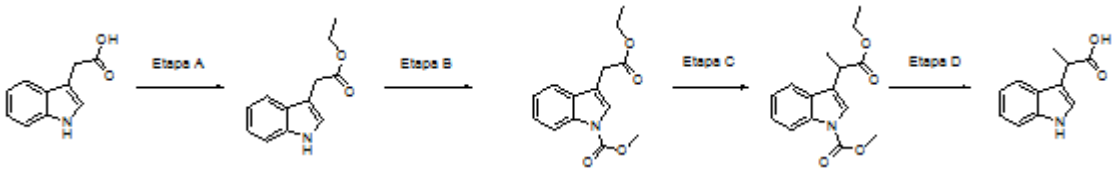
Etapa D: Para ácido 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindina-6-carboxílico. Uma mistura de éster dietil do ácido 5,7-Dihidro-[1]pirindina-6,6-dicarboxílico (2 g, 7,6 mmol) em conc. HCl (200 ml) foi refluxada durante 2 horas e então evaporada sob vácuo para gerar o ácido 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindina-6-carboxílico (cloridrato) bruto como um sólido preto que foi usado diretamente sem purificação adicional (1,6 g, 100% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ8,64 (d, 1H), 834(d, 1H), 7,76 (m, 1H), 3,55-3,28 (m, 5H).

Etapa E: Para Éster tert-butil do ácido (6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbâmico. A uma solução de ácido 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindina-6-carboxílico bruto (cloridrato, 0,66 g, 3,32 mmol), Et_3N (1,7 g, 16,6 mmol) e t-BuOH (15 ml) em dioxano

(15ml) foi adicionado DPPA (1,05 g, 4,32 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi aquecida para 100°C e agitada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e dissolvida em EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluída com (PE/EtOAc 5/1) para gerar o éster tert-butil do ácido (6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbâmico (0,35 g, 35% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ8,28 (d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (q, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2 H), 2,86-2,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa F: Para 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina. Uma mistura de éster tert-butil do ácido (6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbâmico (0,2 g, 0,85 mmol) em HCl/Et_2O (3 M, 5 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e então evaporada sob vácuo para gerar o 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina (cloridrato) como um sólido (0,16 g, 100% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ8,65 (d, 1H), 8,36(m, 1H), 7,783 (m, 1H), 3,66-3,26 (m, 5H).

<u>Exemplo 39. Síntese de Ácido 2-(1H-Indol-3-il)-propiônico</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 283 através do Esquema 1.



Etapa A: Para Éster etil do ácido (1H-Indol-3-il)-acético. A uma solução de ácido (1H-Indol-3-il)-acético (5,0 g, 28,6 mmol) em EtOH (50 ml) foi adicionado $SOCl_2$ (6,1 g, 51,4 mmol) gota a gota em temperatura ambiente. A mistura de reação foi refluxada durante a noite. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e o solvente foi removido para gerar éster etil do ácido (1H-Indol-3-il)-acético como sólido marrom (5,5 g, 95% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7,34-7,32 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7,21-7,11 (m, 3H), 4,19-4,14 (q, 2H, *J*=7,2 Hz), 3,76 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 2H, *J* = 7,2); MS: 204,1 $(M+1)^+$.

Etapa B: Éster metil do ácido 3-Etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico. A uma solução de éster etil do ácido (1H-Indol-3-il)-acético (5,5 g, 27,1mmol) e TBAI (0,08g, 0,2mmol) em uma mistura de 30% NaOH (80 ml) e DCM (80 ml) foi adicionado cloroformato de metil (3,8 g, 40,6mmol) a – 4°C durante 15 minutos. A reação foi agitada

a 0°C durante 2 h. A mistura das duas camadas foi separada e a camada aquosa foi extraída uma vez com DCM. A camada DCM combinada foi lavada com salmoura e concentrada sob vácuo, purificada por cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (de 20/1 a 15/1) para gerar o éster metil do ácido 3-Etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico como um sólido (5,0 g, 71% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18-8,16 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 4,20-4,15 (q, 2H, *J* = 6,8), 4,02 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 2H, *J*=7,2 Hz); MS: 262,1 $(M+1)^+$.

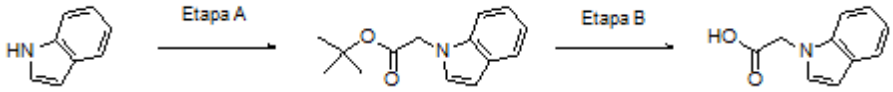
Etapa C: Éster metil do ácido 3-(1-Etoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico. A uma solução de éster metil do ácido 3-Etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico (2,0g, 7,7 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionado LDA (15 ml, em THF, 11,5 mmol) gota a gota a -78°C durante 30 min sob N_2. Em seguida, a solução foi agitada a -78°C durante mais 1 h, uma solução de Iodometano (1,6 g, 11,5mmol) em THF seco (5 ml) foi adicionada gota a gota a -78°C. Após agitação a -78°C durante 1,5 h, a reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl em temperatura ambiente, extraída com EtOAc (2x30 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluída com PE/EtOAc (20/1) para gerar o éster metil do ácido 3-(1-Etoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico como um sólido branco (0,4 g, 19% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18-8,17 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, $2H_0$, 7,36-7,24 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 1,61-1,59 (d, 3H), 1,24-1,20 (t, 2H, *J* = 7,2); MS: 276,1 $(M+1)^+$.

Etapa D: Ácido 2-(1H-Indol-3-il)-propiônico. Uma solução de KOH (575 mg, 8,7 mmol) em água (10 ml) foi adicionada a uma solução de éster metil do ácido 3-(1-Etoxicarbonil-etil)-indol-1-

carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) em metanol (40 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 70°C durante 1 h e concentrada. O óleo residual foi ajustado para pH=1 com aq.HCl (1 M) e o precipitado foi filtrado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x, 30 ml) e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada para gerar ácido 2-(1H-Indol-3-il)-propiônico como óleo claro (250 mg, 89% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,12 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,56-7,55 (d, 1H, *J*=7,6 Hz), 7,35-7,33 (d, 1H, *J* = 8,0), 7,21-7,20 (d, 1H, *J*=2,4 Hz), 7,08-7,05 (t, 1H, *J* = 6,8, *J* = 8,0), 6,99-6,95 (t, 1H, *J*=7,2, *J* = 7,6), 3,87-3,85 (m, 1H), 1,47-1,45 (d, 3H, *J* = 7,2); MS: 190,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 40. Síntese de Ácido Indol-1-il-acético. O composto do título foi

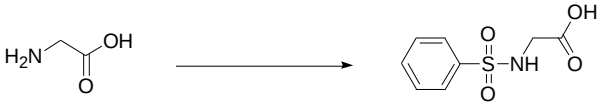
sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 271 através do Esquema 1.



Etapa A: Éster tert-butil do ácido Indol-1-il-acético. Éster tert-butil do ácido Indol-1-il-acético foi sintetizado através do procedimento geral 19 (etapa A), exceto pelo fato do álcool ter sido substituído pelo indol. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,631 (d, 1H, *J* = 8), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, *J* = 3,2), 4,74 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

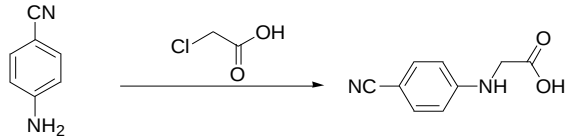
Etapa B: Ácido Indol-1-il-acético. A uma solução agitada de éster tert-butil de ácido indol-1-il acético (2 g, 8,6 mmol) em MeOH (12 ml) foi adicionado KOH (4 g, 71,4 mmol) e água (0,4 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, e então diluída com água (100 ml). A mistura resultante foi extraída com Et_2O (25 ml) e a camada orgânica foi descartada. A fase aquosa foi acidificada para pH 3-4 com HCl (6 N) e extraída com Et_2O (3x15 ml). A camada orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada para produzir ácido indol-1-il acético, que foi usado diretamente sem purificação adicional (1,2g, 79,7% de rendimento).

<u>Exemplo 41. Síntese de Ácido Benzenossulfonilamino acético</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 10, Composto 28 e Composto 29 via Esquema 1.



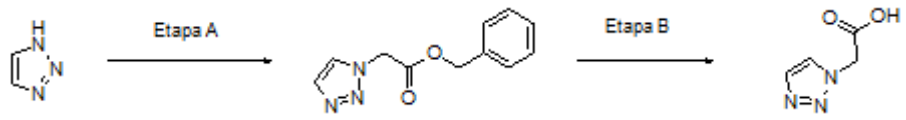
Uma mistura de glicina (7,51 g, 100 mmol) e cloreto de benzenossulfonil (12,9 ml, 100 mmol) em solução de NaOH (1 M, 272 ml, 272 mmol) foi aquecida para 70°C durante 2 horas. A mistura resultante foi resfriada para 5°C e então ajustada para pH=6,5. O precipitado foi recolhido por filtração e seco sob vácuo para gerar o ácido Benzenessulfonilamino acético puro (10,5 g, 48% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, H_2O): δ 7,78 (d, 2H,), 7,62-7,53 (m, 3H), 3,69 (s, 2H).

<u>Exemplo 42. Síntese de Ácido (4-Ciano-fenilamino) acético</u>. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 227 e Composto 228 através do Esquema 1.



Uma suspensão de 4-Amino-benzonitrila (1,0 g, 8,5mmol) e ácido cloro acético (1,6 g, 16,9 mmol) em água (30 ml) foi refluxada durante 4 h. A mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com EtOAc para gerar o ácido (4-Ciano-fenilamino) acético puro como um sólido branco (300 mg, 20% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,73 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 6,92 (m, 1H), 6,65-6,63 (d, 2H, *J* = 8,8), 3,91-3,89 (d, 2H, *J* = 6,0); MS: 177,1 $(M+1)^+$.

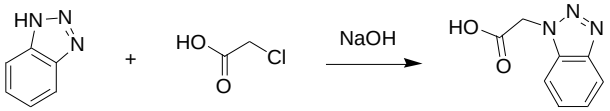
Exemplo 43. Síntese de Ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 329 através do Esquema 1.



Etapa A: Éster benzil do ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético. Uma mistura de 1H-[1,2,3]Triazol (2,07 g, 30 mmol), CbzCl (6,9 g, 30 mmol) e DIEA (5,1 ml, 30 mmol) em DCM (40 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. 150 ml de Et_2O foram adicionados. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com DCM/PE (19/1) para gerar o éster benzil do ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético puro (1 g, 32% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 5H), 5,54-5,50 (s, 2H), 5,29-5,10 (d, 2H).

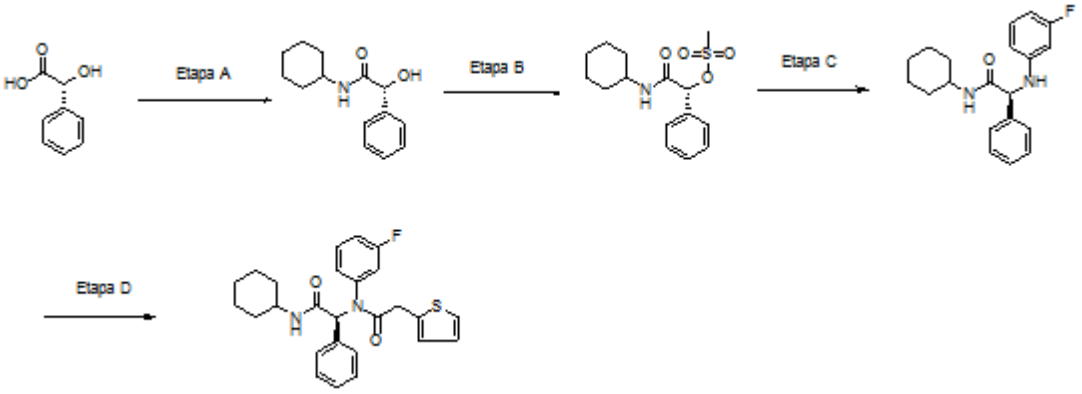
Etapa B: Ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético. Uma mistura de éster benzil do ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético (1 g, 4,6 mmol) em MeOH foi hidrogenada durante a noite sob 50 psi de pressão com PdOH/C (20%, 92 mg) como um catalisador. O catalisador foi filtrado e o solvente foi concentrado sob vácuo para gerar ácido [1,2,3]Triazol-1-il-acético bruto como um sólido que foi usado diretamente sem purificação adicional (560 mg, 95% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,37 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,77-7,74 (d, 1H), 5,31-5,23 (d, 2H).

Exemplo 44. Síntese de Ácido Benzotriazol-1-il-acético. O composto do título foi sintetizado seguindo o esquema abaixo e usado para síntese do Composto 205, Composto 5, Composto 157 e Composto 151 através do Esquema 1.



A uma solução de ácido cloroacético (2,37 g, 25 mmol) e NaOH (2,0 g, 50 mmol) em H_2O foi adicionado benzotriazol (3,0 g, 25 mmol) em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e então aquecida para refluxo durante 2 horas. A mistura resultante foi resfriada para 0°C, ajustada para pH=3 com HCl (0,5 M). O precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para gerar o ácido Benzotriazol-1-il-acético que foi suficientemente puro para ser usado diretamente (3,1 g, 70% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (d, 2H, J = 8,1), 7,74 (d, 1H, J = 8,1), 7,50-7,36 (m, 2H), 5,35 (s, 3H).

<u>Exemplo 45. Preparação do Composto 386.</u>



Etapa A: (R)-N-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetamida. A uma solução agitada de ácido D-Mandélico (34 g, 223,68 mmol) em DMF (200 ml) foi adicionado HOBT (45,2g, 335,5 mmol), EDCI (68,4 g, 357,9 mmol) a 0°C. Ciclohexilamina (88 g, 894,7 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água (500 ml) foi adicionada à mistura de reação abaixo de 5°C. A mistura resultante foi extraída com acetato de etil (2x1,5 L) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna para gerar a (*R*)-N-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetamida (38 g, 73,1% de rendimento, ee%=100%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7,69-7,67 (m, 1H), 7,40-7,25 (m，5H), 6,07-6,05 (m,1H), 4,87-4,86 (m,1H), 3,32 (s, 1H), 1,67-1,53 (m, 5H), 1,26-1,21 (m, 5H); MS: 234,2 $(M+1)^+$.

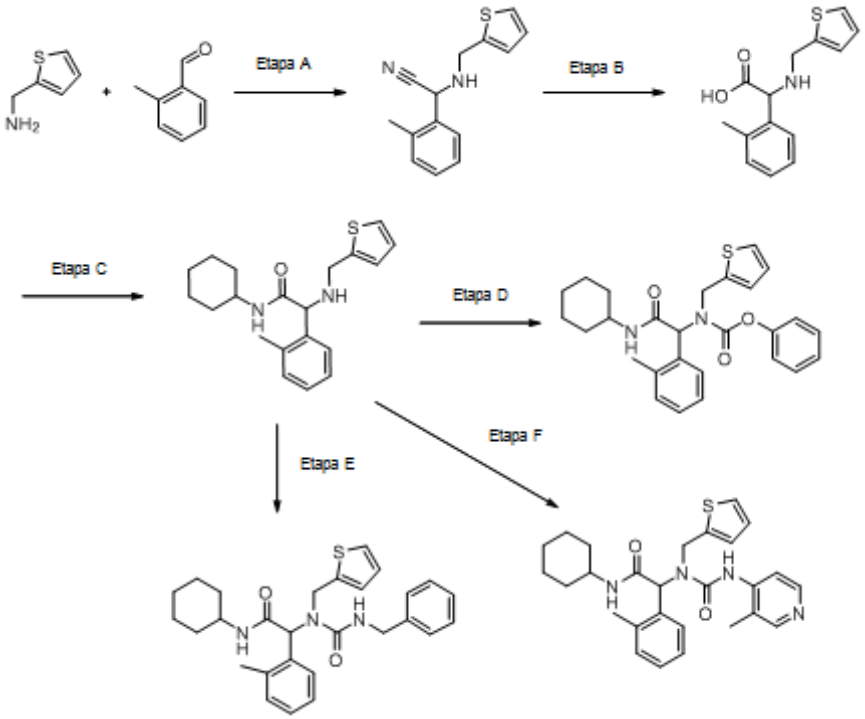
Etapa B: Éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metil do ácido (R)-Metanossulfônico. A uma solução de (*R*)-N-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetamida (38 g, 163 mmol) em piridina (100 ml) foi adicionado MsCl (20,5 g, 179 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de

reação foi agitada durante mais 1,5 horas na mesma temperatura e foi então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 ml), lavado com água, salmoura, seco com Na_2SO_4, filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo para gerar o éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metil do ácido (R)-Metanossulfônico que foi usado diretamente sem purificação adicional (20 g, 39,4% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 7,54-7,36 (m，5H), 5,87 (s,1H), 3,54 (s, 1H), 3,18 (s,3H),1,76-1,52 (m, 5H), 1,26-1,09 (m, 5H); MS: 312,1 $(M+1)^+$.

Etapa C: (S)-N-Ciclohexil-2-(3-fluor-fenilamino)-2-fenil-acetamida. Uma mistura de éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metil do ácido (R)-Metanossulfônico (20 g, 64,3 mmol), DIEA (24,8 g, 192,9 mmol) e 3-fluor-fenilamina (7,13 g, 64,3 mmol) em DMF (80 ml) foi aquecida para 80°C durante 4 horas. A mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente e água foi (150 ml) adicionada. Esta mistura foi extraída com EtOAc (2x200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia flash eluída com DCM/ MeOH (de 20/1 a 1/1) para gerar a (*S*)-N-Ciclohexil-2-(3-fluor-fenilamino)-2-fenil-acetamida (6 g, 28,6% de rendimento, ee%=100%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,27-8,13 (m, 1H), 7,51-7,00 (m, 6H), 6,50-6,27 (m,3H), 4,98 (s,1H), 3,55 (s, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H), 1,27-1,03 (m, 5H); MS: 327,1 $(M+1)^+$.

Etapa D: Composto 386. A uma mistura de (*S*)-N-Ciclohexil-2-(3-fluor-fenilamino)-2-fenil-acetamida (120 mg, 0,37 mmol) e $NaHCO_3$ (154 mg, 1,84 mmol) em THF (6 ml) foi adicionada cloreto de 2-(tiofen-2-il) acetil (236 mg, 1,48 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Água (20 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com DCM (3x10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$, salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC para gerar o produto desejado (35 mg, 21% de rendimento, ee% = 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-8,00 (d, 1H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,14-6,72 (m, 10H), 6,07 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 451,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 46: Preparação dos Compostos 387-389.

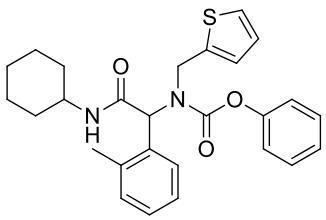


Etapa A: [(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acetonitrila. [(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acetonitrila foi sintetizado através de um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 7, etapa A.

Etapa B: Ácido [(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acético. Ácido [(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acético foi sintetizado através doe um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 7, etapa B. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,34-7,31 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 3H), 9,94-6,85 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 2,31(s, 1H).

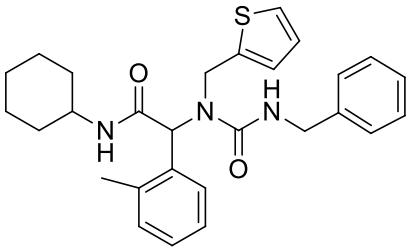
Etapa C: N-Ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida. N-Ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida foi sintetizado através de um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 7, etapa C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84-7,8 2(d, 1H, J = 10,8), 7,41-7,40 (d, 1H, J = 1,2), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,32-4,30 (d, 1H, J = 8,7), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,26(s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,30-1,10 (m, 5H).

Etapa D: Composto 387.



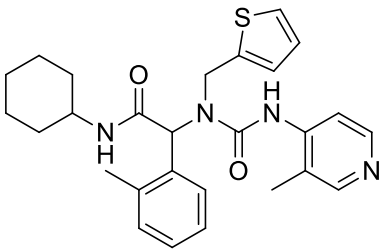
A uma mistura de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (170 mg, 0,5 mmol) em dioxano (5 ml) foi adicionado $NaHCO_3$ (294 mg, 3,5 mmol) e fenilcloroformato (156 mg, 1 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante a noite e então interrompida com água (20 ml) após ser resfriada para temperatura ambiente. A mistura resultante foi extraída com DCM (3X15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4, filtradas e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC (PE/EtOAc = 8/1) para gerar o produto desejado (133 mg, 66% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,08 (d, 1H, J = 7,2), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,15-7,10 (m, H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,97-5,92 (m, 2H), 4,92-4,56 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,30-1,56 (m, 5H); MS: 463,2 $(M+1)^+$.

Etapa E: Composto 388.



Uma mistura de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,29 mmol) e isocianatometil-benzeno (69,6 mg, 0,58 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com éter para gerar o produto desejado como um sólido branco (63 mg, 46,8% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,80 (d, 1H), 7,26-7,07 (m, 10H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,27-0,98 (m, 5H); MS: 476,2 $(M+1)^+$.

Etapa F: Composto 389.

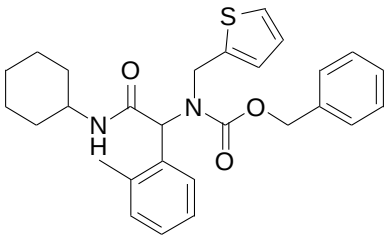


Uma mistura de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (86 mg, 0,25 mmol), éster fenil do ácido (3-metil-piridin-4-il)-carbâmico (114 mg, 0,5 mmol) e DMAP (39 mg, 0,32 mmol) em MeCN (4 ml) foi aquecida para 60º durante 10 min e então

resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração para gerar o produto puro (52 mg, 43% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19-8,03 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, *J*=5,7 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,4), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,16 (d, 1H, *J* = 17,1), 4,57 (d, 1H, *J* = 16,8), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-1,04 (m, 5H); MS: 477,2 $(M+1)^+$

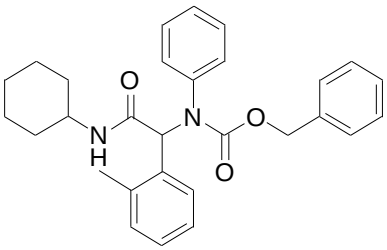
Os compostos seguintes foram sintetizados a partir de procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 46.

Composto 390



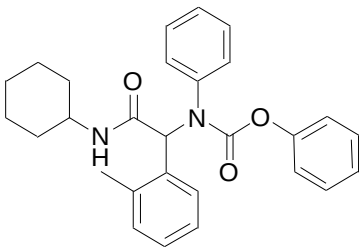
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22-8,00 (d, 1H, J = 7,2), 7,35-7,31 (m, 5H), 7,26-7,05 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,77-4,30 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 3H, J = 27,2), 1,76-1,53 (m, 5H), 1,29-1,10 (m, 5H); MS: 477,2 $(M+1)^+$.

Composto 391



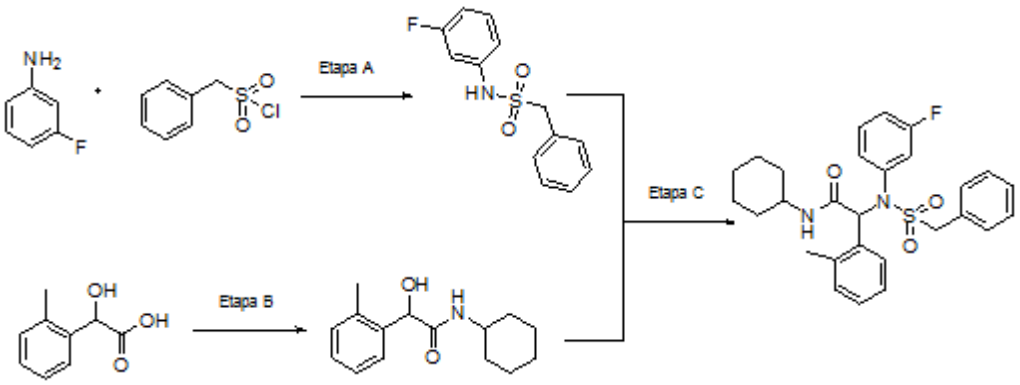
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-6,88 (m, 14H), 6,02 (s, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,19 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,25 (m, 5H), 1,13-0,91 (m, 5H); MS: 457,2 $(M+1)^+$.

Composto 392



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,23-7,00 (m, 8H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,06(s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 443,2 $(M+1)^+$.

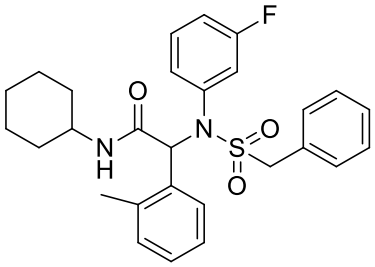
Exemplo 47: Preparação do Composto 393



Etapa A: N-(3-Fluor-fenil)-C-fenil-metanosulfonamida. A uma solução de 3-Fluor-fenilamina (1,15 g, 10,4 mmol) e TEA (1,6 g, 31,2 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado cloreto de Fenil-metanossulfonil (1 g, 7 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia para gerar o produto desejado (1 g, 36% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,23 (m, 6H), 6,94-6,82 (m, 3H), 6,61 (brs, 1H), 4,35 (s, 2H).

Etapa B: N-Ciclohexil-2-hidroxi-2-o-tolil-acetamida. A uma solução em agitação de ácido hidroxi-o-tolil-acético (500 mg, 3 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (610 mg, 4,5 mmol), EDCI (922 mg, 4,8 mmol) a 0°C. Ciclohexilamina (1,2 g, 12 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e então vertida em 20 ml de água gelada. O precipitado foi recolhido por filtração, seco e triturado com éter para gerar o produto desejado (300 mg, 40% de rendimento).

Etapa C: Composto 393



A uma solução de trifenilfosfina (110 mg, 0,42 mmol) em THF (6 ml) foi adicionado DIAD (85 mg, 0,42 mmol) gota a gota a 0°C. Após a formação da pasta, uma

solução de N-ciclohexil-2-hidroxi-2-o-tolil-acetamida (111 mg, 0,42 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada, seguido de uma solução de N-(3-fluor-fenil)-C-fenil-metanosulfonamida (62 mg, 0,42 mmol) em THF (2 ml). Permitiu-se que a mistura de reação se aquecesse para temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e purificada por cromatografia para gerar o produto desejado (65 mg, 31% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,05 (m, 10H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,04-1,55 (m, 5H), 1,42-1,03 (m, 5H); MS: 495,2 $(M+1)^+$.

Exemplo 48: Ensaios *In Vitro* para Inibidores R132H IDH1

Os ensaios foram conduzidos em um volume de 76 µl tampão de teste (150 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM Tris pH 7,5, 0,03% albumina de soro bovino) como segue em uma placa padrão de 384 poços: A 25 ul de mistura de substrato (8 uM NADPH, 2 mM aKG), 1 µl de composto de teste foi adicionado em DMSO. A placa foi centrifugada brevemente, e então 25 µl de mistura de enzima foram adicionados (0,2 µg/ml IDH1 R132H) seguido de uma breve centrifugação e agitação a 100 RPM. A reação foi incubada durante 50 minutos em temperatura ambiente, então 25 µl de mistura de detecção (30 µM resazurina, 36 µg/ml) foram adicionados e a mistura ainda foi incubada durante 5 minutos em temperatura ambiente. A conversão da resazurina para resorufina foi detectada por espectroscopia de fluorescência a Ex544 Em590 c/o 590.

Os compostos de Fórmula I previstos na Tabela 1 e os compostos previstos na Tabela 2 foram testados neste ensaio e os resultados mostrados na Tabela 4A e 4B. Como usado na Tabela 4A e 4B, "A" se refere a uma atividade inibitória contra R132H IDH1 com um $IC_{50} \leq 0,1$ µM; "B" se refere a uma atividade inibitória contra R132H IDH1 com um IC_{50} entre 0,1 µM e 1 µM; "C" se refere a uma atividade inibitória contra R132H IDH1 com um IC_{50} entre 1 µM e 10 µM; "D" se refere a uma atividade inibitória contra R132H IDH1 com um IC_{50} entre 10 µM e 100 µM; "E" se refere a uma atividade inibitória contra R132H IDH1 com um $IC_{50} \geq 100$ µM.

Tabela 4A. Inibição de R132H IDH1 por Compostos de fórmula I

Composto N.º	IC50 (uM)	Composto N.º	IC50 (uM)	Composto N.º	IC50 (uM)
1	B	3	B	5	B
2	B	4	B	6	B

Composto N.º	IC50 (uM)
7	C
8	A
9	C
10	B
11	C
12	D
13	B
14	D
15	A
16	E
17	B
18	E
19	E
20	E
21	E
22	E
23	D
24	C
25	E
26	B
27	E
28	B
29	B
30	B
31	A
32	C
33	B
34	A
35	B
36	B

Composto N.º	IC50 (uM)
37	D
38	C
39	B
40	E
41	D
42	B
43	B
44	A
45	B
46	B
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	E
53	C
54	A
55	C
56	B
57	C
58	C
59	C
60	B
61	C
62	B
63	C
64	C
65	B
66	E

Composto N.º	IC50 (uM)
67	B
68	E
69	E
70	C
71	C
72	C
73	B
74	C
75	C
76	C
77	E
78	B
79	B
80	A
81	C
82	C
83	D
84	E
85	C
86	E
87	B
88	E
89	B
90	C
91	B
92	B
93	B
94	B
95	E
96	C

Composto N.º	IC50 (uM)
97	C
98	B
99	A

Composto N.º	IC50 (uM)
100	B
101	B

Tabela 4B. Inibição de R132H IDH1 por Compostos Representativos da Invenção.

Comp N.º	**IC50**
102	B
103	B
104	A
105	B
106	B
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B
118	B
119	B
120	B
121	B
122	B
123	B
124	B
125	B

Comp N.º	**IC50**
126	A
127	B
128	B
129	B
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	A
136	B
137	B
138	B
139	B
140	A
141	B
142	B
143	B
144	B
145	B
146	B
147	B
148	B
149	B

Comp N.º	**IC50**
150	A
151	B
152	B
153	B
154	B
155	A
156	B
157	B
158	B
159	B
160	A
161	A
162	B
163	B
164	B
165	A
166	B
167	B
168	C
169	B
170	B
171	B
172	B
173	A

Comp N.º	IC50
174	B
175	B
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	B
183	B
184	B
185	A
186	A
187	B
188	B
189	B
190	B
191	B
192	B
193	B
194	B
195	B
196	B
197	A
198	A
199	B
200	B
201	A
202	A
203	A
204	B

Comp N.º	IC50
205	B
206	B
207	B
208	B
209	B
210	A
211	B
212	A
213	A
214	B
215	B
216	B
217	A
218	A
219	B
220	B
221	B
222	B
223	B
224	B
225	B
226	B
227	A
228	A
229	B
230	B
231	B
232	B
233	B
234	B
235	B

Comp N.º	IC50
236	B
237	A
238	B
239	B
240	A
241	B
242	B
243	B
244	B
245	B
246	B
247	A
248	B
249	B
250	B
251	B
252	B
253	A
254	B
255	B
256	B
257	B
258	B
259	B
260	A
261	B
262	B
263	B
264	B
265	A
266	B

Comp N.º	IC50
267	B
268	B
269	B
270	B
271	A
272	A
273	B
274	B
275	A
276	A
277	C
278	B
279	B
280	B
281	B
282	B
283	B
284	B
285	B
286	B
287	A
288	A
289	A
290	A
291	A
292	B
293	A
294	B
295	B
296	B
297	A

Comp N.º	IC50
298	B
299	B
300	B
301	A
302	B
303	B
304	B
305	B
306	A
307	A
308	B
309	B
310	B
311	A
312	B
313	A
314	A
315	B
316	A
317	B
318	B
319	B
320	A
321	A
322	A
323	B
324	B
325	B
326	B
327	B
328	B

Comp N.º	IC50
329	B
330	B
331	A
332	B
333	B
334	A
335	B
336	B
337	B
338	B
339	B
340	B
341	A
342	B
343	B
344	B
345	B
346	B
347	B
348	A
349	B
350	B
351	A
352	B
353	B
354	B
355	B
356	A
357	B
358	B
359	A

Comp N.º	IC50
360	B
361	A
362	B
363	B
364	B
365	B
366	A
367	B
368	B
369	B
370	B
371	B

Comp N.º	IC50
372	B
373	B
374	B
375	B
376	B
377	B
378	A
379	B
380	B
381	A
382	B
383	A

Comp N.º	IC50
384	B
385	A
386	A
387	C
388	B
389	B
390	C
391	B
392	B
393	B

Exemplo 49: Ensaios Celulares para Inibidores de R132H IDH1. As células (HT1080 ou U87MG) foram cultivadas em frascos T125 em DMEM contendo 10% FBS, 1x penicilina/estreptomicina e 500ug/mL G418 (presente apenas em células U87MG). Foram coletadas por tripsina e propagandas em placas de fundo branco de 96 poços em uma densidade de 5000 células/poço em 100 ul/poço em DMEM com 10% FBS. Nenhuma célula foi colocada nas colunas 1 e 12. As células foram incubadas durante a noite a 37°C em 5% CO_2. O dia seguinte de teste dos compostos foram compostos por 2x a concentração final e 100ul foram adicionados para cada poço com célula. A concentração final de DMSO foi 0,2% e os poços de controle de DMSO foram plaqueados na linha G. As placas foram então posicionadas na incubadora durante 48 horas. Em 48 horas, 100ul de meio foram removidos de cada poço e analisados por LC-MS para concentração de 2-HG. As placas de célula foram colocadas de volta na incubadora durante 24 horas adicionais. Em 72 horas após a adição dos compostos, 10 mL/placa de reagente Promega Cell Titer Glo foram descongelados e misturados. A placa de célula foi removida da incubadora e ficou em repouso para equilibrar para temperatura ambiente. Em seguida, 100ul de reagente Promega Cell Titer Glo foram adicionados para cada poço de meio. A placa de célula foi então colocada em um agitador orbital durante 10 minutos e então ficou em repouso em temperatura ambiente durante 20 minutos. A placa foi então lida para luminescência com um tempo de integração de 500ms.

O IC_{50} para inibição da produção de 2-HG (concentração do composto de teste para reduzir a produção de 2HG em 50% em comparação com o controle) nessas duas linhagens de célula para diversos compostos da invenção é mostrado nas Tabelas 5A (células HT1080) e 5B (células U87MG) abaixo. Como usado nas Tabelas 5A e 5B "A" se refere a um IC_{50} para inibição da produção de 2-HG ≤ 0,25 μM; "B" se refere a um IC_{50} para inibição da produção de 2-HG entre 0,25 μM e 1 μM; "C" se refere a um IC_{50} para inibição da produção de 2-HG entre 1 μM e 5 μM; "D" se refere a um IC_{50} para inibição da produção de 2-HG ≥ 5 μM.

Tabela 5A. Inibição da Produção de 2-HG em Células HT1080.

Comp N.º	**HT1080 IC50**	**Comp N.º**	**HT1080 IC50**	**Comp N.º**	**HT1080 IC50**
134	B	197	B	218	B
160	A	198	A	219	C
162	A	199	C	220	C
165	B	200	C	221	C
166	B	201	C	222	B
167	B	202	A	223	B
171	B	203	A	224	B
172	B	204	C	225	C
173	A	205	C	226	C
175	B	206	C	227	A
176	C	207	C	228	B
177	B	208	C	229	B
184	B	209	A	230	C
185	A	210	C	231	C
190	C	211	C	232	C
191	C	212	A	233	B
192	C	213	B	234	C
193	B	214	D	235	C
194	B	215	B	236	D
195	B	216	C	237	B
196	B	217	A	238	B

Comp N.º	HT1080 IC50
239	B
240	B
241	C
242	C
243	B
244	B
245	B
246	C
247	A
248	C
249	B
250	C
251	B
252	C
253	A
254	C
255	A
256	B
257	B
258	B
259	B
260	A
261	B
262	C
263	A
264	B
265	A
266	D
267	B
268	C

Comp N.º	HT1080 IC50
269	C
270	C
271	A
272	A
273	B
274	C
275	A
276	A
278	A
279	C
280	C
281	A
282	B
283	B
284	B
285	D
286	B
287	A
288	B
289	A
290	A
291	A
292	C
293	B
294	C
295	C
296	C
297	B
298	B
299	C

Comp N.º	HT1080 IC50
300	C
301	A
302	A
303	A
304	D
305	B
306	B
307	B
308	C
309	B
310	B
311	A
312	C
313	A
314	A
315	C
316	A
317	B
318	B
319	C
320	B
321	A
322	A
324	C
325	C
326	B
327	C
328	C
330	B
331	A

Comp N.º	HT1080 IC50
332	B
333	A
334	A
335	B
336	B
338	B
339	C
340	C
341	A
342	B
344	B
345	C

Comp N.º	HT1080 IC50
346	B
347	C
351	A
354	B
356	A
357	B
359	B
361	A
363	C
366	B
367	D
370	C

Comp N.º	HT1080 IC50
373	B
374	C
377	D
378	B
379	B
380	C
381	A
387	C
389	C
393	D

Tabela 5B. Inibição da produção de 2-HG em Células U87MG

Comp N.º	U87MG IC50
126	A
134	C
135	B
154	C
158	B
160	B
161	B
162	B
163	D
165	A
166	C
167	B
170	C
171	C

Comp N.º	U87MG IC50
172	C
173	A
174	C
175	C
176	A
177	C
178	B
179	C
180	C
181	C
182	C
183	C
184	B
185	B

Comp N.º	U87MG IC50
186	B
187	C
188	B
189	D
190	C
191	C
192	C
193	C
195	C
197	B
198	B
199	C
200	C
201	C

Comp N.º	U87MG IC50
202	B
203	A
204	B
205	C
206	C
208	C
209	B
210	C
211	C
212	A
213	B
215	B
216	B
217	A
218	B
219	C
220	C
221	C
222	C
223	A
224	B
225	A
226	A
227	A
228	B
229	C
230	C
231	A
232	A
233	C

Comp N.º	U87MG IC50
236	C
237	C
238	C
239	A
240	C
241	B
243	B
244	C
245	C
246	B
247	B
248	C
249	B
250	C
251	B
252	B
253	B
254	C
255	B
256	C
257	B
258	B
259	B
260	B
261	C
262	C
263	B
264	B
265	B
266	D

Comp N.º	U87MG IC50
267	C
268	A
269	C
270	C
271	B
272	A
273	B
274	C
275	B
276	A
278	A
279	D
280	C
281	B
282	D
283	B
284	C
286	A
287	A
288	C
289	A
290	B
291	B
292	C
293	A
294	B
295	A
296	A
297	A
298	C

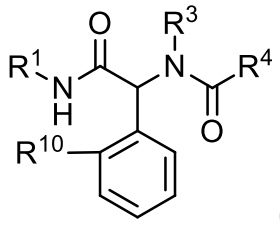
Comp N.º	U87MG IC50
299	B
300	A
301	A
302	B
303	B
304	B
305	B
306	A
307	B
308	A
309	C
310	C
311	A
312	A
313	A
314	A
315	A
316	B
317	C
318	B
319	C
320	B

Comp N.º	U87MG IC50
321	A
322	A
324	B
325	C
326	A
327	A
328	C
330	A
331	A
332	C
333	C
334	A
335	C
336	B
338	C
339	C
340	B
341	A
342	B
344	A
345	C
346	B

Comp N.º	U87MG IC50
347	C
350	C
351	A
354	B
356	A
357	B
359	A
361	A
363	B
366	B
370	B
373	B
374	C
378	B
379	B
380	A
381	A
386	A
387	D
388	D
389	C
390	D

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da Fórmula II:



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é selecionado de ciclohexil, ciclopentil, cicloheptil, 3,3-difluorciclobutil, 4,4,-difluorciclohexil, e biciclo[2.2.1]heptanil;

R^3 é selecionado de 3-fluorfenil, 3-metilfenil, 3-clorofenil e tien-2-ilmetil;

R^4 é selecionado de 1-(metilmetoxicarbonilamino)etil, 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-il, 1H-benzimidazol-1-ilmetil, 1H-indazol-3-ilmetil, indolin-1-ilmetil, 1H-indol-3-ilmetil, 1H-indol-5-ilmetil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilmetil, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilmetil, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-il, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-il, 2-fluorpiridin-3-ilaminometil, 2-imino-4-fluorpiridin-1-ilmetil, 2-metoxifenilaminometil, 2-metil-1H-benzimidazol-1-ilmetil, 2-metilimidazol-1-ilmetil, 2-trifluormetil-1H-imidazol-1-il, 3-cianofenilaminometil, 3-fluorpiridin-2-ilaminometil, 3-metoxifenilaminometil, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometil, 4-(dimetilaminocarboniloxi)fenilmetil, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetil, 4-cianofenilaminometil, 4-fluorfenilaminometil, 4-fluorpiridin-2-ilaminometil, 4-hidroxifenilmetil, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-il, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil, 4-metoxifenilaminometil, 4-metilcarboniloxifenilmetil, 5-fluorpiridin-2-aminometil, 5-fluorpiridin-2-oximetil, 6-fluorpiridin-3-ilaminometil, benzomorfolin-4-ilmetil, metoxicarbonilaminometil, metilmetoxicarbonilaminometil, metilfenilaminometil, fenilaminometil, piridin-2-oximetil, piridin-2-ilaminometil, piridin-2-iloximetil, piridin-3-oximetil, piridin-3-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-4-ilmetil, e tien-2-ilmetil; e

R^{10} é selecionado de metil, hidrogênio, flúor, cloro, e bromo, em que:

quando R^1 é ciclopentil ou ciclohexil e R^3 é tien-2-ilmetil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil, 1H-benizimidazol-1-ilmetil, 1H-indol-3-ilmetil, ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é hidrogênio, e R^3 é 3-fluorfenil, 3-metilfenil, ou 3-clorofenil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é metil e R^3 é 3-fluorfenil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é fluor e R^3 é 3-metilfenil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil ou 1H-benzotriazol-1-ilmetil;

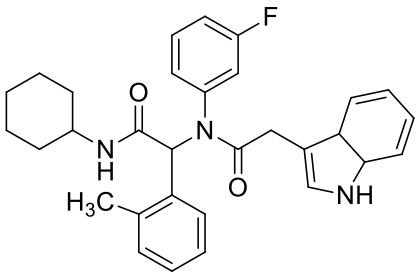
quando R^1 é ciclopentil, R^{10} é fluor e R^3 é 3-fluorfenil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil;

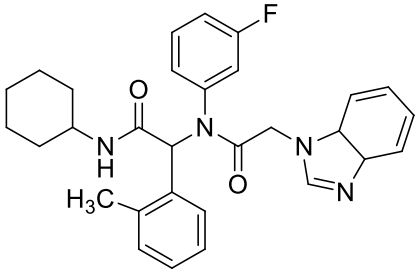
quando R^1 é ciclohexil, R^{10} é hidrogênio, e R^3 é 3-metilfenil, ou 3-clorofenil, então, R^4 é outro que não tien-2-ilmetil; e

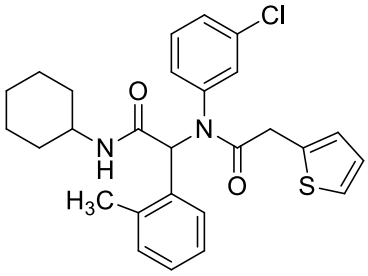
quando R^1 é ciclohexil, R^{10} é hidrogênio e R^3 é 3-fluorfenil, então, R^4 é outro que não 1H-benzotriazol-1-ilmetil.

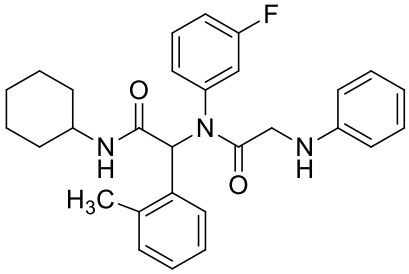
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é 3-fluorfenil.

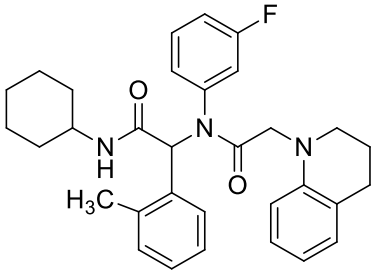
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de:

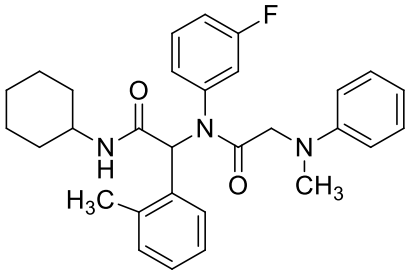


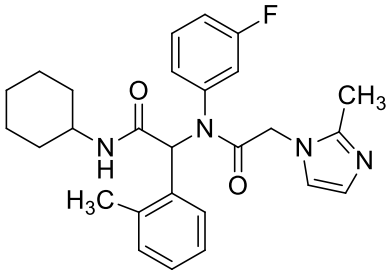


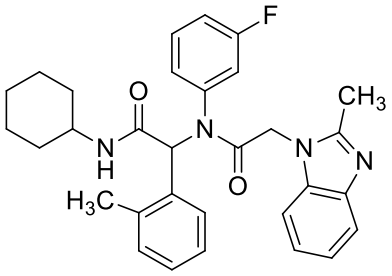

Cl
O
N
H
N
O
S
H3C

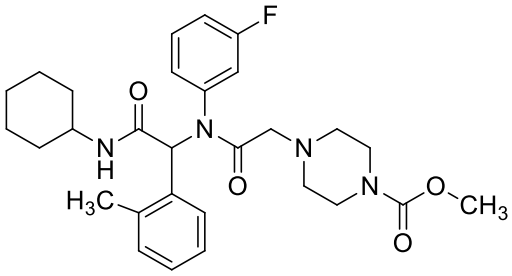

F
O
N
H
N
O
N
H
H3C

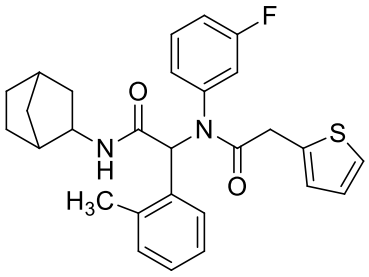

F
O
N
H
N
O
N
H3C

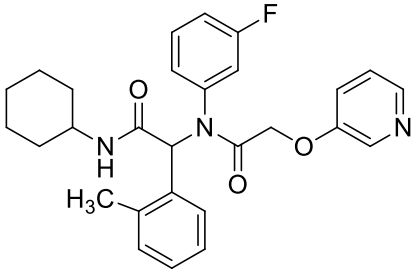

F
O
N
H
N
O
N
CH3
H3C

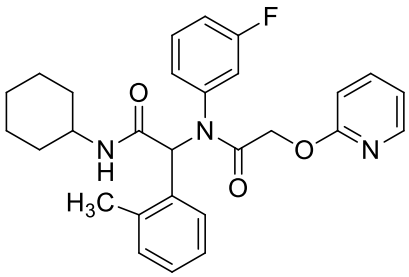

F
O
CH3
N
H
N
O
N
N
H3C

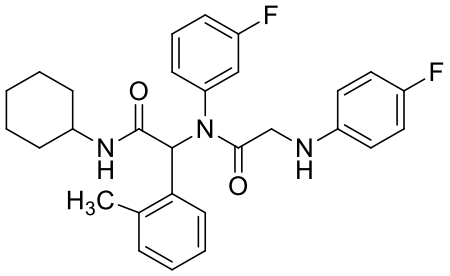


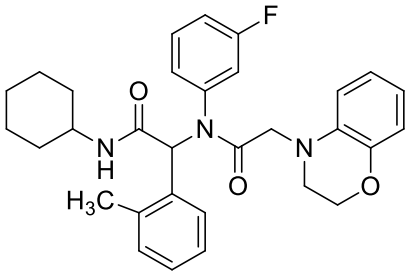


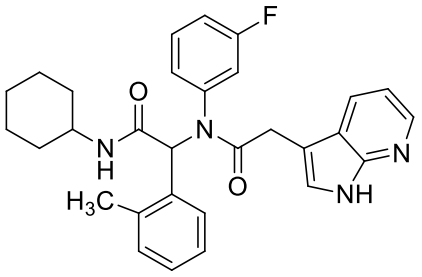


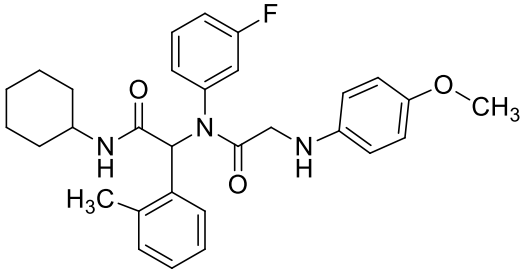


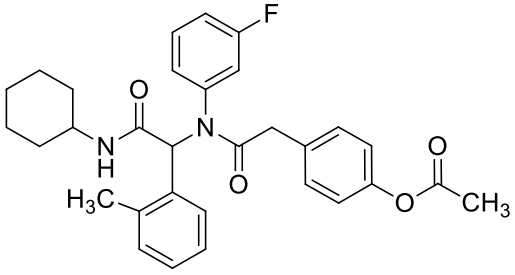


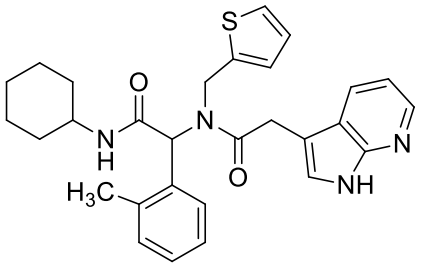


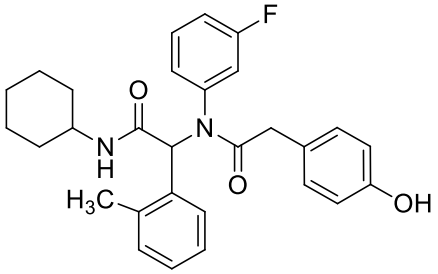


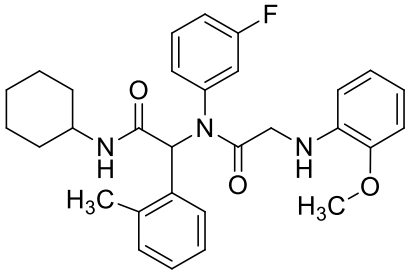


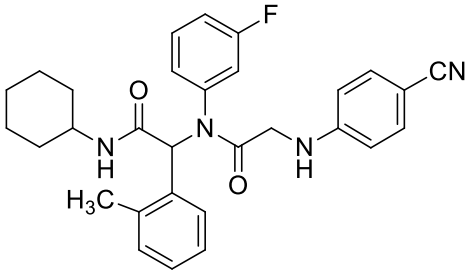


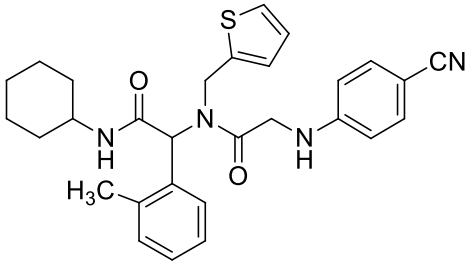


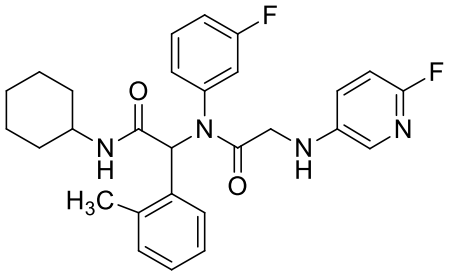

S
O
N
H
N
O
N
NH
H3C

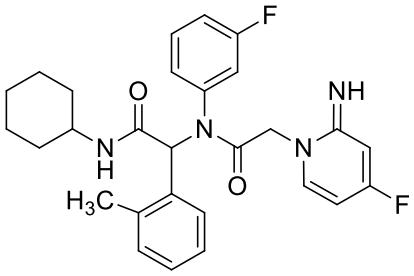

F
O
N
H
N
O
OH
H3C

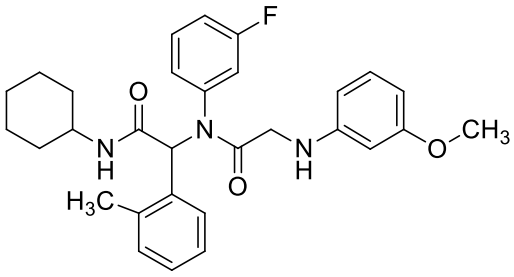

F
O
N
H
N
O
N
H
O
H3C
H3C

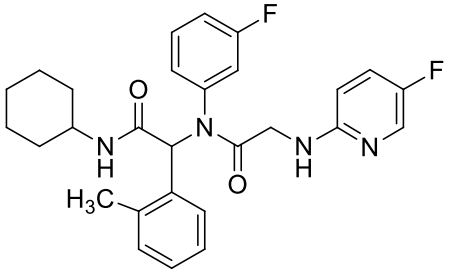

F
CN
O
N
H
N
O
N
H
H3C

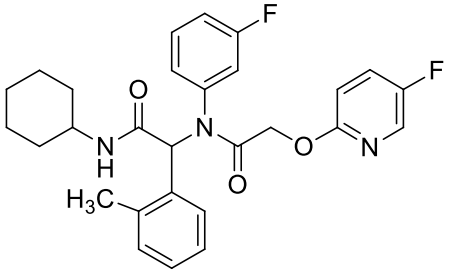

S
CN
O
N
H
N
O
N
H
H3C

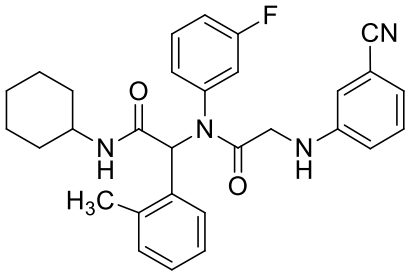


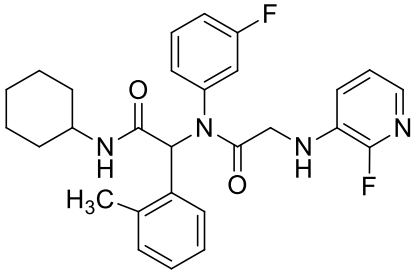


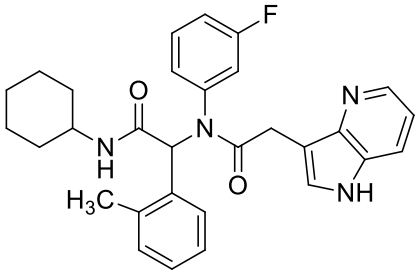


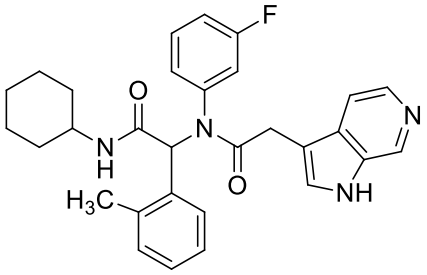


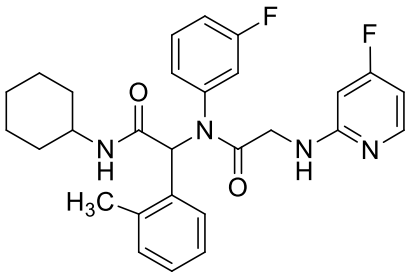


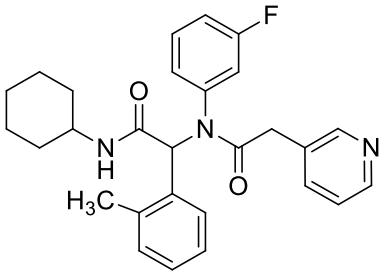

F
CN
O
N
H
N
O
N
H
H3C

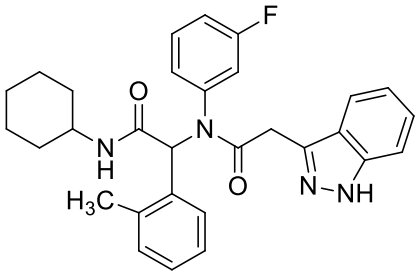

F
O
N
H
N
O
N
H
N
F
H3C

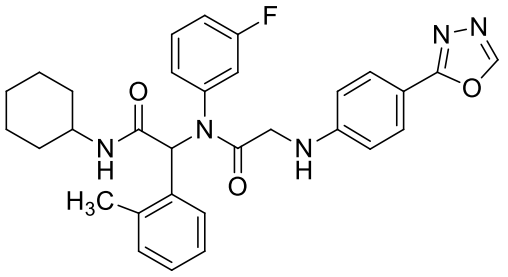

F
O
N
H
N
O
N
NH
H3C

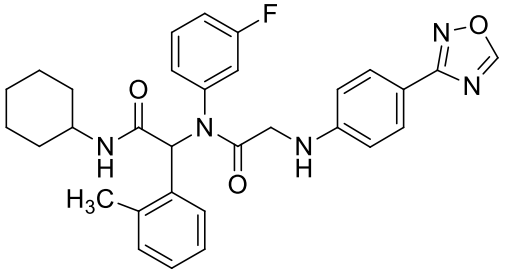

F
O
N
H
N
O
N
NH
H3C

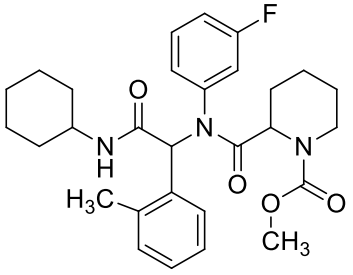

F
F
O
N
H
N
O
N
H
N
H3C

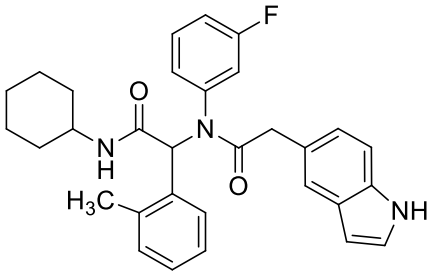


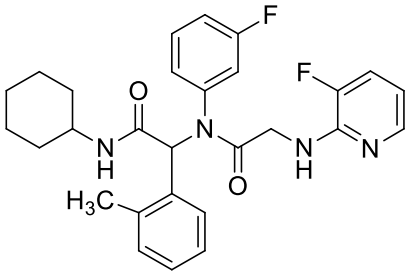


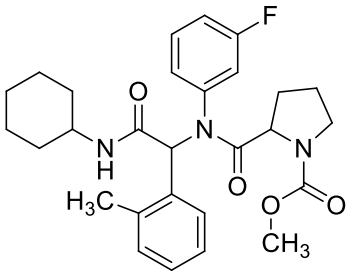


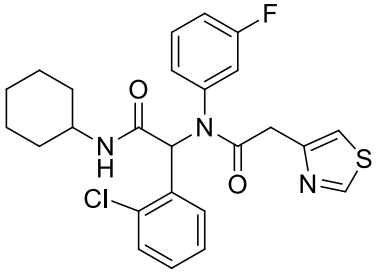


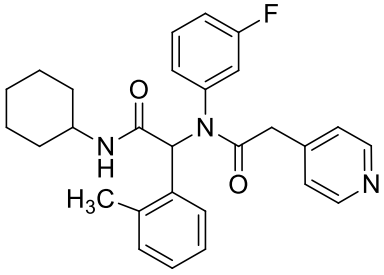


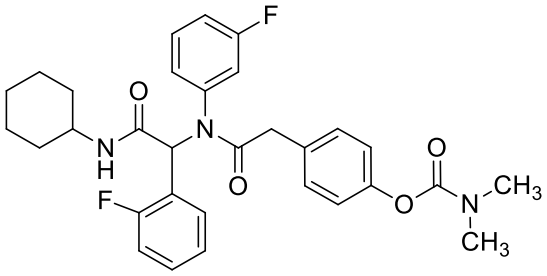


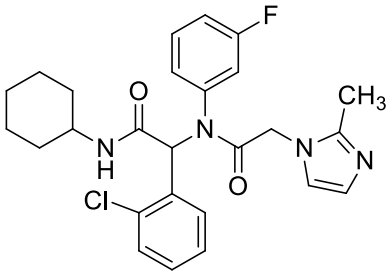


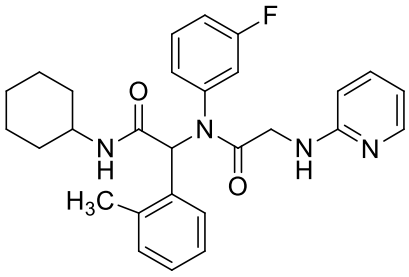


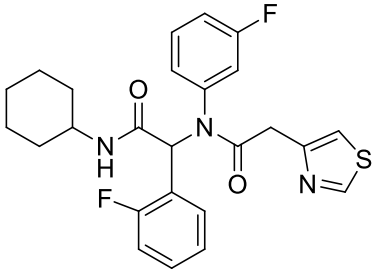


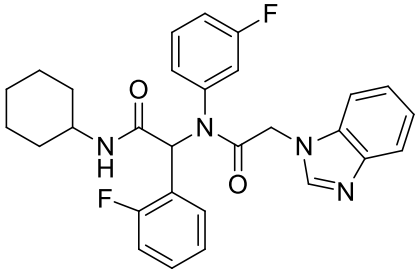


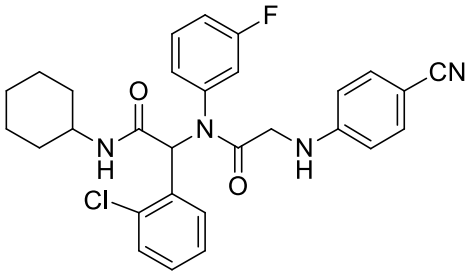


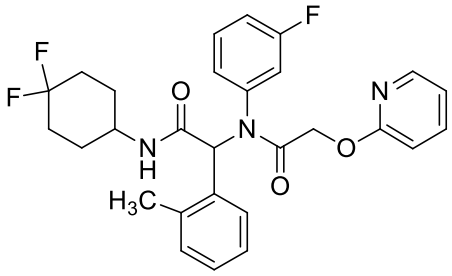


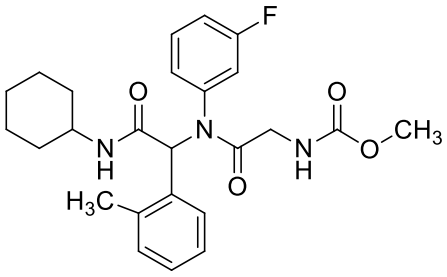


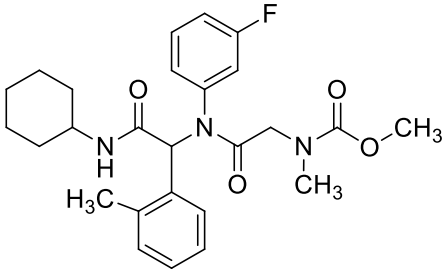


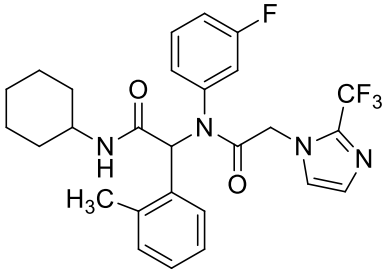


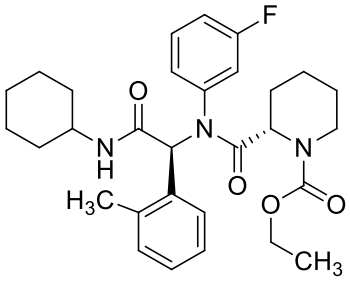


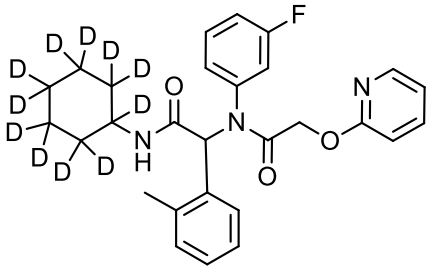


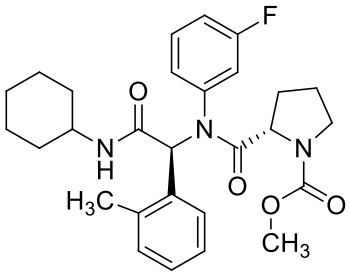


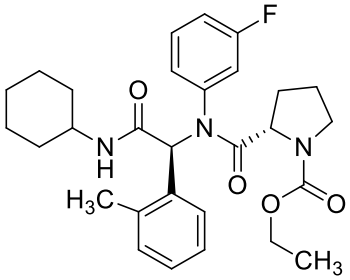


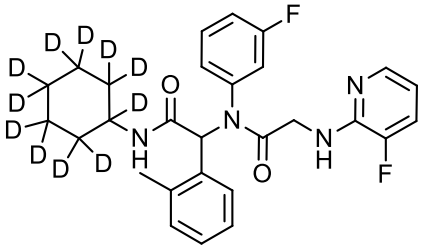


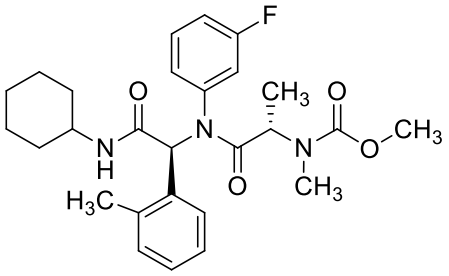


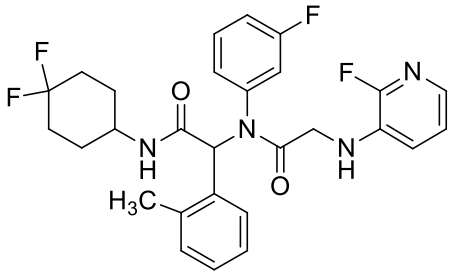


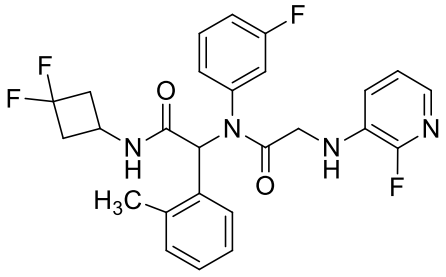




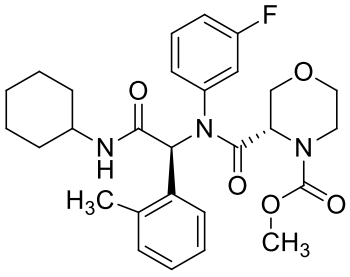








e



.

4. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar um câncer tendo uma mutação em R132X IDH1.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a mutação R132X IDH1 é uma mutação R132H IDH1.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a mutação R132X IDH1 é uma mutação R132C IDH1.

7. Uso, de acordo coma reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que uma amostra de um sujeito é avaliada *in vitro* para a presença de um nível elevado de 2HG.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a eficácia de tratamento de câncer compreende monitorar *in vitro* o nível de 2HG em uma amostra de um sujeito durante o tratamento.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a eficácia de tratamento de câncer compreende monitorar *in vitro* o nível de 2HG em uma amostra de um sujeito em seguida ao término do tratamento.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um carreador farmaceuticamente aceitável.