



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

(21) BR 112019024804-8 A2



(22) Data do Depósito: 29/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: COMPOSTOS BICÍCLICOS 5,6-FUNDIDOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASÍTICAS

(51) Int. Cl.: C07D 487/04; C07D 519/00; A61P 33/02; A61K 31/53.

(30) Prioridade Unionista: 06/11/2017 US 62/581,919; 31/05/2017 US 62/513,211.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): JAN JIRICEK; ISABELLE K. LERARIO; FANG LIANG; XIAODONG LIU; VALENTINA MOLTENI; ADVAIT SURESH NAGLE; SHUYI PEARLY NG; MAXIM RATNIKOV; JEFFREY M. SMITH; YONGPING XIE.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018053818 de 29/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/220531 de 06/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 25/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (I) um método para fabricar os compostos da invenção e seus usos terapêuticos. A presente invenção proporciona, ainda, uma combinação de agentes farmacologicamente ativos e uma composição farmacêutica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**COMPOSTOS BICÍCLICOS 5,6-FUNDIDOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASÍTICAS**”.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] O pedido reivindica o benefício do pedido provisório dos E.U.A. n.º de série 62/513.211 depositado em 31 de maio de 2017 e pedido provisório dos E.U.A. n.º de série 62/581.919 depositado em 6 de novembro de 2017; cada um dos quais é incorporado no presente documento por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a compostos que têm atividade antiparasitária contra protozoários cinetoplastídeos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] A leishmaniose é uma doença causada por parasitas protozoários que pertencem ao gênero *Leishmania* e é transmitida pela picada de determinadas espécies de mosca da areia. Existem quatro formas principais de leishmaniose. A leishmaniose cutânea é a forma mais comum de leishmaniose. A leishmaniose visceral, a forma mais grave na qual os parasitas migram para os órgãos vitais, é causada pelo parasita *Leishmania donovani* e é potencialmente fatal se não tratada. Afeta tanto quanto 12 milhões de pessoas mundialmente, com 1,5 a 2 milhões de casos novos a cada ano. A forma visceral de leishmaniose tem uma incidência estimada de 500.000 casos novos e 60.000 mortes a cada ano.

[0004] As duas principais terapias para leishmaniose visceral são os derivados antimoniais estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantim®). O estibogluconato de sódio tem sido usado durante cerca de 70 anos e resistência a esses fármacos é um problema crescente. Além disso, o tratamento é relativamente longo e doloroso, e pode causar efeitos colaterais indesejáveis. A anfotericina

(AmBisome®) é atualmente o tratamento de escolha. A Miltefosina (Im-pavido®) e paromomicina são outros tratamentos alternativos.

[0005] A anfotericina (AmBisome) é cara e deve ser administrada por via intravenosa. A paromomicina requer injeções intramusculares durante 3 semanas e adesão é um problema grande. A miltefosina é um fármaco oral e foi demonstrado que é mais eficaz e mais bem tolerado do que outros fármacos. No entanto, existem problemas associados com o uso de miltefosina que surgem da sua teratogenicidade e farmacocinética. Demonstrou-se que a miltefosina é eliminada mais lentamente do corpo e ainda era detectável cinco meses após o final do tratamento. A presença de concentrações subterapêuticas de miltefosina no sangue depois de cinco meses após o tratamento pode contribuir para a seleção de parasitas resistentes; além disso, as medidas preventivas contra os riscos teratogênicos de miltefosina devem ser reconsideradas. Atualmente, nenhuma vacina está em uso rotineiro.

[0006] A doença de Chagas, também chamada de tripanossomíase americana, é uma doença parasítica tropical causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* é comumente transmitido a seres humanos e outros mamíferos pelos “barbeiros” sugadores de sangue da subfamília Triatominae (família Reduviidae). A cada ano, estimadas 10 a 15 milhões de pessoas mundialmente são infectadas com a doença de Chagas, a maioria das quais não sabem que estão infectadas. A cada ano, 14.000 pessoas morrem devido à doença. Na América do Sul e Central, a doença de Chagas mata mais pessoas do que qualquer outra doença causada por parasita, incluindo malária. O CCD estima que mais de 300.000 pessoas infectadas com *Trypanosoma cruzi* moram nos Estados Unidos da América.

[0007] Os sintomas da doença de Chagas variam no decorrer de uma infecção. No estágio precoce, agudo, os sintomas são brandos e normalmente produzem no máximo inchaço localizado no local da infecção. A

fase aguda inicial é responsiva a tratamentos antiparasitários, com taxas de cura de 60 a 90%. Após 4 a 8 semanas, os indivíduos com infecções ativas entram na fase crônica da doença de Chagas que é assintomática para 60 a 80% dos indivíduos cronicamente infectados durante a sua vida. No entanto, os 20 a 40% restantes de pessoas infectadas desenvolverão problemas médicos incapacitantes e às vezes fatais durante a sua vida.

[0008] O tratamento para a doença de Chagas tem como foco matar o parasita e controlar os sinais e sintomas. Durante a fase aguda da doença de Chagas, os fármacos atualmente disponíveis para tratamento são benznidazol e nifurtimox. Uma vez que a doença de Chagas atinge a fase crônica, os medicamentos não são eficazes para a cura da doença. Em vez disso, o tratamento depende dos sinais e sintomas específicos. No entanto, os problemas com essas terapias atuais incluem seus diversos efeitos colaterais, o período de tratamento e a necessidade de supervisão médica durante o tratamento. Já ocorreu resistência aos dois fármacos de primeira linha. O agente antifúngico Anfotericina b foi proposto com um fármaco de segunda linha, mas é caro e relativamente tóxico. Não existe nenhuma vacina contra a doença de Chagas.

[0009] A tripanossomíase africana humana (TAH), também conhecida como a doença do sono africana, é uma doença parasítica transmitida por vetor causada pelo protozoário *Trypanosoma brucei*. Existem duas subespécies que infectam os seres humanos, *T.b. gambiense* e *T.b. rhodesiense*, com o primeiro sendo responsável por mais de 95% dos casos relatados e o último responsável pelo restante dos casos relatados. Os parasitas são transmitidos a seres humanos por picadas da mosca tsé-tsé (gênero *Glossina*) que adquiriu sua infecção de seres humanos ou animais portando os parasitas patogênicos humanos. Cerca de 48.000 pessoas morreram da doença do sono em 2008. Os esforços

da saúde pública na prevenção e erradicação da população de moscas tsé-tsé foram bem sucedidos em controlar a propagação da doença; menos de 10.000 casos novos foram relatados em 2009 de acordo com os dados da OMS, o que representa uma grande redução dos estimados 300.000 casos novos em 1998.

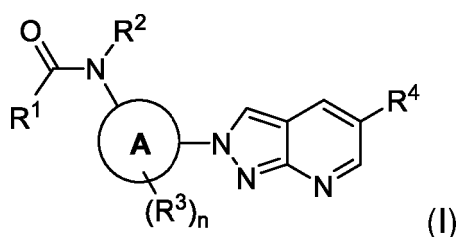
[0010] Os sintomas da tripanossomíase africana ocorrem em dois estágios. No primeiro estágio, conhecido como a fase hemolinfática, os tripanossomas se multiplicam em tecidos subcutâneos, sangue e linfa. A fase hemolinfática é caracterizada por episódios de febre, dores de cabeça, dores articulares e coceira. No segundo estágio, a fase neurológica, os parasitas atravessam a barreira hematoencefálica para infectar o sistema nervoso central. É nesse estágio que sinais e sintomas mais óbvios da doença aparecem (por exemplo, mudanças de comportamento, confusão, alterações sensoriais e má coordenação). A alteração do ciclo de sono, que dá origem ao nome da doença, é uma característica importante do segundo estágio da doença. Sem tratamento, a doença é invariavelmente fatal, com deterioração mental progressiva resultando em coma, falência sistêmica de órgãos e morte.

[0011] Quatro fármacos são registrados para o tratamento da doença do sono. O protocolo depende do estágio da doença. O tratamento padrão atual para a doença de primeiro estágio é pentamidina intravenosa ou intramuscular (para *T.b. gambiense*) ou suramina intravenosa (para *T.b. rhodesiense*). O tratamento padrão atual para a doença de segundo estágio é melarsoprol intravenoso, ou melarsoprol intravenoso em combinação com nifurtimox oral, eflornitina intravenosa apenas ou eflornitina em combinação com nifurtimox. Todos os fármacos têm efeitos colaterais indesejáveis ou potencialmente graves. Por exemplo, 3 a 10% dos pacientes que foram injetados com melarsoprol (Arsobal®) desenvolveram encefalopatia reativa (convulsões, coma progressivo ou reações psicóticas) e 10 a 70% de tais casos resultam em morte.

[0012] Portanto, continua a existir uma necessidade de novos e melhores tratamentos e terapias para leishmaniose, doença de Chagas e TAH.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em determinados aspectos, é proporcionado, no presente documento, um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma:



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo; em que

o Anel A é fenila ou piridinila;

R¹ é selecionado de:

- (a) alquila C₁₋₆ que não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e cicloalquila C₃₋₆; e a referida cicloalquila C₃₋₆ não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;
- (b) alcóxi C₁₋₄ que não é substituído ou é substituído com haloalquila C₁₋₄;
- (c) -NR^{5a}R^{5b} em que R^{5a} e R^{5b} são, independentemente, hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou haloalquila C₁₋₄; ou R^{5a} e R^{5b}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; em que a heterocicloalquila de 4 a 7 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 7 membros,

em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel B espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 7 membros;

em que o Anel B é cicloalquila C₃₋₆ ou uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel;

(d) cicloalquila C₃₋₆ monocíclica, cicloalquenila C₃₋₆ ou espiropentila; cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄ e haloalquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄;

(e) fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, di-alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆; R² e R⁷ são, independentemente, hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R³ é hidrogênio ou halogênio, e n é 0 ou 1; e

R⁴ é selecionado de

(a) hidrogênio;

(b) halogênio;

(c) haloalquila C₁₋₆ ou alquila C₁₋₆ que não é substituída ou é substituída com cicloalquila C₃₋₆; e a referida cicloalquila C₃₋₆ não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

(d) -NR^{6a}R^{6b} em que R^{6a} é hidrogênio ou alquila C₁₋₄; R^{6b} é hidrogênio, alcóxi(C₁₋₄)carbonila, haloalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆ ou alquila C₁₋₄ que não é substituída ou é substituída com alcóxi C₁₋₄; ou

R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

em que a heterocicloalquila de 4 a 7 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , alcóxi(C_{1-4})alquila(C_{1-4}), alcóxi C_{1-4} , oxo, 1,1-dioxo, $-C(O)-OR^7$ ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 7 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 7 membros;

em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C_{3-6} , e heterocicloalquila de 3 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e é independentemente não substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e oxo;

(e) cicloalquila C_{3-6} ;

(f) heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; e não é substituída ou é substituída com $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$ em que R^8 é alquila C_{1-4} , e arilalquila(C_{1-4}) que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes halo; e

(g) heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e cicloalquila C_{3-6} .

[0013] Em outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo; e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[0014] Em ainda outro aspecto, a invenção proporciona uma combinação, em particular uma combinação farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo; e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

[0015] Compostos da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, podem ser úteis como uma terapia para uma doença ou afecção que pode se beneficiar da inibição do crescimento e proliferação de parasitas cinetoplastídeos. Em um aspecto, a presente invenção proporciona um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um estereoisômero do mesmo, para uso no tratamento, prevenção, inibição, melhoria ou erradicação da patologia e/ou sintomatologia de uma doença causada por um parasita cinetoplastídeo. Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto selecionado da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença em um sujeito causada por um parasita cinetoplastídeo. Os parasitas cinetoplastídeos incluem, mas sem limitação, um parasita do gênero *Leishmania*, por exemplo, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*; ou um parasita do gênero *Trypanosoma*, por

exemplo, *Trypanosoma cruzi* e *Trypanosoma brucei*. Assim, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de uma indicação selecionada de: leishmaniose, doença de Chagas (também chamada de tripanossomíase americana), mais particularmente, doença de Chagas causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*; e tripanossomíase africana humana, mais particularmente, tripanossomíase africana humana causada pelo protozoário *Trypanosoma brucei*.

[0016] A menos que especificado de outro modo, o termo “compostos da presente invenção” refere-se a compostos da Fórmula I e subfórmulas da mesma, sais do composto, hidratos ou solvatos dos compostos, sais, bem como todos os estereoisômeros (incluindo diastereoisômeros e enantiômeros), tautômeros e compostos isotopicamente marcados (incluindo substituições de deutério). Os compostos da presente invenção compreendem adicionalmente polimorfos de compostos da Fórmula (I) (ou subfórmulas da mesma) e sais dos mesmos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0017] Como usado no presente documento, o termo “um”, “uma”, “o”, “a” e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser interpretados como abrangendo tanto o singular como o plural a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contradito pelo contexto.

[0018] Como usado no presente documento, o termo “alquila C₁₋₆” refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificado que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, que não contém nenhuma insaturação, que tem de um a seis átomos de carbono e que está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. O termo “alquila C₁₋₄” deve ser interpretado de modo correspondente. Como usado no presente documento, o termo “*n*-alquila” refere-se a um radical

alquila (não ramificado) de cadeia linear como definido no presente documento. Exemplos de alquila C₁₋₆ incluem, mas sem limitação, metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, isobutila (-CH₂CH(CH₃)₂), *sec*-butila (-CH(CH₃)CH₂CH₃), *t*-butila (-C(CH₃)₃), *n*-pentila, isopentila (-CH₂)₂CH(CH₃)₂), neopentila (-CH₂C(CH₃)₃), *terc*-pentila (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-pentan-ila (-CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃), *n*-hexila e similares.

[0019] Como usado no presente documento, o termo “alquil(C₁₋₄)amino” refere-se a um radical da fórmula -NH-R_a, em que R_a é um radical alquila C₁₋₄ como definido acima.

[0020] Como usado no presente documento, o termo “di-(alquil C₁₋₄)amino” refere-se a um radical da fórmula -N(R^a)-R^a, em que cada R_a é um radical alquila C₁₋₄, que pode ser igual ou diferente, como definido acima.

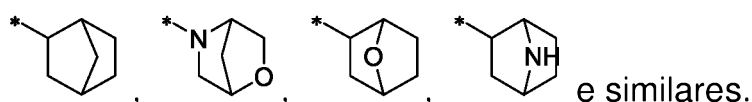
[0021] Como usado no presente documento, o termo “alcóxi C₁₋₆” refere-se a um radical da fórmula -OR^a, em que R^a é um radical alquila C₁₋₆ como definido de modo geral acima. Exemplos de alcóxi C₁₋₆ incluem, mas sem limitação, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, pentóxi e hexóxi.

[0022] Como usado no presente documento, o termo “alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄)” refere-se a um radical da fórmula -R^a-O-R^a, em que cada R^a é, independentemente, um radical alquila C₁₋₆ como definido acima. O átomo de oxigênio pode estar ligado a qualquer átomo de carbono em qualquer radical alquila. Exemplos de alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄) incluem, mas sem limitação, metóxi-metila, metóxi-etila, etóxi-etila, 1-etóxi-propila e 2-metóxi-butila.

[0023] Como usado no presente documento, o termo “alcóxi(C₁₋₆)carbonila” refere-se a um radical da fórmula -C(=O)-O-R^a, em que R^a é um radical alquila C₁₋₆ como definido acima.

[0024] “Arila”, como usado no presente documento, refere-se a um conjunto de anel aromático monocíclico ou policíclico, de 6 a 14 membros, em que todos os átomos de anel são átomos de carbono. Tipicamente, a arila é um sistema de anel aromático monocíclico de 6 membros, bicíclico de 10 a 12 membros ou tricíclico fundido de 14 membros. Arila C_x e arila C_{x-y} , como usados no presente documento, descrevem um grupo arila no qual X e Y indicam o número de átomos de carbono no sistema de anel. Arilas C_{6-14} incluem, mas sem limitação, fenila, bifenila, naftila, azulenila e antracenila.

[0025] “Anel-ponte” ou “anéis com ponte”, como usados no presente documento, referem-se a um sistema de anel policíclico no qual dois átomos de anel que são comuns a dois anéis não são diretamente ligados um ao outro. Um ou mais anéis do sistema de anel podem incluir cicloalquila C_{3-6} ou anéis heterocíclicos de 4 a 6 membros compreendendo heteroátomos selecionados de N, O e S como átomos de anel. Exemplos não exclusivos de anéis-ponte incluem adamantanila, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ila,



Como usado no presente documento, o termo “ciano” significa o radical $*-C\equiv N$.

[0026] O termo “cicloalquila” refere-se a um anel carbocíclico não aromático que é um anel completamente hidrogenado, incluindo sistemas de anéis mono-, bi- ou policíclicos, fundidos, com ponte ou espiro. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, biciclo[1,1,1]pentanila, ciclo-hexila, norbornila e cubanila.

[0027] “Anel fundido”, conforme usado no presente documento, refere-se a uma montagem de múltiplos anéis em que os anéis que compreendem a montagem de anel estão tão ligados que os átomos de anel

que são comuns aos dois anéis estão diretamente ligados um ao outro. Os conjuntos de anéis fundidos podem ser saturados, parcialmente saturados, aromáticos, carbocíclicos, heterocíclicos e similares. Exemplos não exclusivos de anéis fundidos comuns incluem decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, benzofurano, purina, quinolina e similares.

[0028] “Halogênio” ou “halo” refere-se a bromo, cloro, fluoro ou iodo; preferencialmente, fluoro, cloro ou bromo.

[0029] Como usado no presente documento, “haloalquila C₁₋₆” refere-se a um radical alquila C₁₋₆, como definido acima, substituído com um ou mais radicais halo, como definidos acima. Exemplos de haloalquila C₁₋₆ incluem, mas sem limitação, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,3-dibromopropan-2-ila, 3-bromo-2-fluoropropila e 1,4,4-trifluorobutan-2-ila.

[0030] O termo “heteroarila” refere-se a porções químicas aromáticas contendo pelo menos um heteroátomo (por exemplo, oxigênio, enxofre, nitrogênio ou combinações dos mesmos) em um sistema de anel aromático de 5 a 10 membros. Exemplos de heteroarila incluem, mas sem limitação, pirrolila, pirazolila, indolila, indazolila, tienila, furanila, benzofuranila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, piridila, pirimidinila, pirazinila, tiazolila, purinila, benzimidazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, benzopiranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila e 1H-benzo[d][1,2,3]triazolila. A porção química heteroaromática pode consistir em um sistema de anel único ou fundido. Um anel heteroarila único típico é um anel de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S e um sistema de anel heteroarila fundido típico é um sistema de anel de 9 a 10 membros contendo um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. O sistema de anel heteroarila fundido pode consistir em dois anéis heteroarila fundidos juntos ou uma heteroarila fundida a uma arila (por exemplo, fenila).

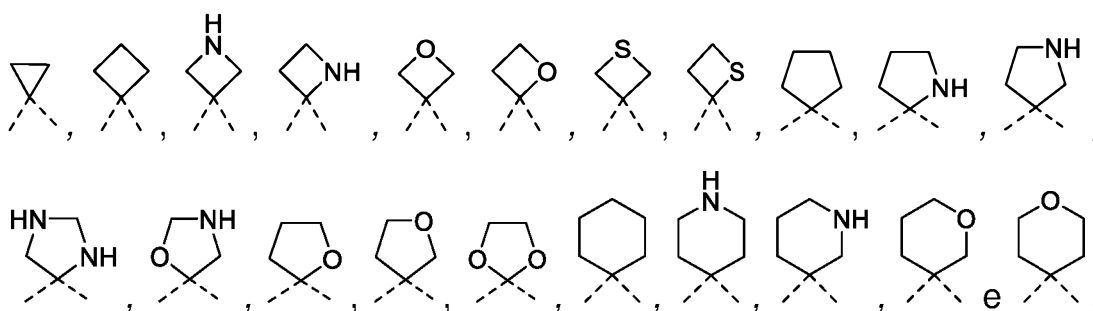
[0031] Como usado no presente documento, o termo “heteroátomos” refere-se a átomos de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). A menos que indicado de outro modo, assume-se que qualquer heteroátomo com valências não satisfeitas tem átomos de hidrogênio suficientes para satisfazer as valências e, quando o heteroátomo é enxofre, o mesmo pode ser não oxidado (S) ou oxidado em S(O) ou S(O)₂.

[0032] O termo “hidroxila” ou “hidróxi”, como usado no presente documento, refere-se ao radical –OH.

[0033] “Heterocicloalquila” significa cicloalquila, como definida no presente pedido, desde que um ou mais dos carbonos de anel indicados, sejam substituídos com uma porção química selecionada de -O-, -N=, -NH-, -S-, -S(O)- e -S(O)₂-. Exemplos de heterocicloalquila de 3 a 8 membros incluem, mas sem limitação, oxiranila, aziridinila, azetidínila, imidazolidínila, pirazolidínila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, 1,1-dióxido de tetra-hidrotienila, oxazolidínila, tiazolidínila, pirrolidinila, pirrolidinil-2-ona, morfolínila, piperazinila, piperidinila, pirazolidínila, hexa-hidropirimidinila, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ila, tiomorfolínila, sulfamorfolinila, sulfonorfolinila e octa-hidropirrol[3,2-b]pirrolila.

[0034] O termo “oxo”, como usado no presente documento, refere-se ao radical divalente =O.

[0035] O termo “espiro”, como usado no presente documento, inclui cicloalquila C₃₋₆ ou anéis heterocíclicos de 4 a 6 membros com um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S como membros de anel, em que o anel espiro é fundido em um único átomo de carbono de um anel não aromático, tornando o átomo de carbono compartilhado por ambos os anéis um centro espirocíclico. O anel espiro pode ser opcionalmente substituído como definido, por exemplo, halo, hidroxila ou alquila C₁₋₄. Exemplos ilustrativos de grupos espiro são:



onde as ligações tracejadas em cada estrutura representam as ligações de um anel não aromático com o qual o grupo espirocíclico compartilha um átomo.

[0036] Como usado no presente documento, o termo “substituído” significa que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo não hidrogênio, desde que valências normais sejam mantidas e a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte for oxo (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Nos casos em que existem átomos de nitrogênio (por exemplo, aminas) presentes em compostos da presente invenção, esses podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente oxidante (por exemplo, mCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio) para fornecer outros compostos da invenção.

[0037] Como uma pessoa de habilidade comum na técnica seria capaz de entender, por exemplo, um grupo cetona (-CH-C(=O)-) em uma molécula pode sofrer tautomeria para sua forma enol (-C=C(OH)-). Portanto, a presente invenção destina-se a abranger todos os possíveis tautômeros até mesmo quando uma estrutura representa apenas um dos mesmos.

[0038] Quando qualquer variável ocorrer mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em cada uma das outras ocorrências. Portanto, por exemplo, se um grupo for mostrado como sendo substituído com 0 a 3 grupos R, então o referido grupo pode não ser substituído ou pode ser substituído com até três grupos R, e, em

cada ocorrência, R é selecionado independentemente da definição de R.

[0039] Como usado no presente documento, “ $x \text{---}^*$ ” denota o ponto de ligação de X, a outra parte da molécula.

[0040] O termo “ CI_{50} ”, como usado no presente documento, refere-se à concentração molar de um inibidor que produz 50% do efeito de inibição.

[0041] O termo “ CE_{50} ”, como usado no presente documento, refere-se à concentração molar de um inibidor ou modulador que produz 50% da eficácia.

[0042] Como usado no presente documento, o termo “composição farmacêutica” refere-se a um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, juntamente com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, em uma forma adequada para administração tópica ou parenteral.

[0043] Como usado no presente documento, o termo “veículo farmacêuticamente aceitável” refere-se a uma substância útil na preparação ou uso de uma composição farmacêutica e inclui, por exemplo, diluentes, solventes, meios de dispersão, tensoativos, antioxidantes, conservantes, agentes isotônicos, agentes tamponantes, emulsificantes, agentes retardantes de absorção, sais, estabilizadores de fármaco, ligantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes umectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, corantes adequados e combinações dos mesmos, conforme seria conhecido pelos especialistas na técnica (ver, por exemplo, “Remington The Science and Practice of Pharmacy”, 22ª Edição Pharmaceutical Press, 2013, páginas 1049 a 1070).

[0044] Como usado no presente documento, o termo “inibir”, “inibição” ou “que inibe” refere-se à redução ou supressão de uma dada afecção, sintoma ou distúrbio ou doença ou uma diminuição significativa da

atividade de linha de base de uma atividade ou processo biológico.

[0045] Como usado no presente documento, o termo “prevenir”, “que previne” ou “prevenção” de qualquer doença ou distúrbio refere-se ao tratamento profilático da doença ou distúrbio; ou retardamento do início ou progressão da doença ou distúrbio.

[0046] Como usado no presente documento, o termo “sujeito” refere-se a primatas (por exemplo, seres humanos, machos ou fêmeas, cães, coelhos, porquinhos da índia, porcos, ratos e camundongos). Em determinadas modalidades, o sujeito é um primata. Em ainda outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

[0047] O termo “uma quantidade terapeuticamente eficaz” de um composto da presente invenção refere-se a uma quantidade do composto da presente invenção que irá eliciar a resposta biológica ou médica de um sujeito, por exemplo, redução ou inibição de uma enzima ou atividade proteica, ou melhorar os sintomas, aliviar as afecções, atrasar ou retardar a progressão da doença ou prevenir uma doença, etc. Em uma modalidade não limitante, o termo “uma quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a um sujeito, é eficaz para (1) aliviar, inibir, prevenir e/ou melhorar, pelo menos parcialmente, uma afecção ou um distúrbio ou uma doença causada pela proliferação de um parasita cinetoplastídeo; ou (2) reduzir ou inibir a proliferação de um parasita cinetoplastídeo.

[0048] Como usado no presente documento, o termo “tratar”, “que trata” ou “tratamento” de qualquer doença ou distúrbio refere-se a aliviar ou melhorar a doença ou distúrbio (isto é, retardar ou interromper o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos da mesma); ou aliviar ou melhorar pelo menos um parâmetro físico ou biomarcador associado à doença ou distúrbio, incluindo aqueles que podem não ser discerníveis para o paciente.

Modalidades da Invenção

[0049] A presente invenção refere-se a compostos que têm atividade antiparasitária contra protozoários cinetoplastídeos. Se refere, particularmente, a compostos que inibem o crescimento de células parasitárias cinetoplastídeas através de inibição do proteassomo parasitário e, portanto, que são úteis como uma terapia para leishmaniose, doença de Chagas e doença do sono africana.

[0050] Várias modalidades (enumeradas) da invenção são descritas no presente documento. Características especificadas em cada modalidade podem ser combinadas com outras características especificadas para fornecer modalidades adicionais da presente invenção.

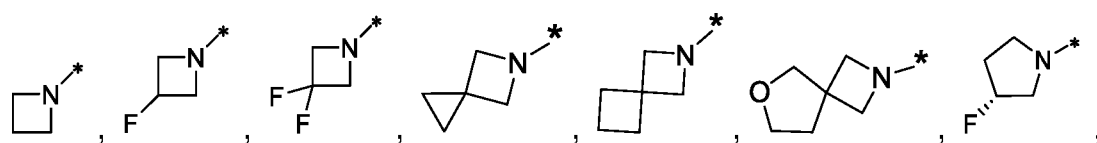
[0051] Modalidade 1. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como descrito no Sumário da Invenção.

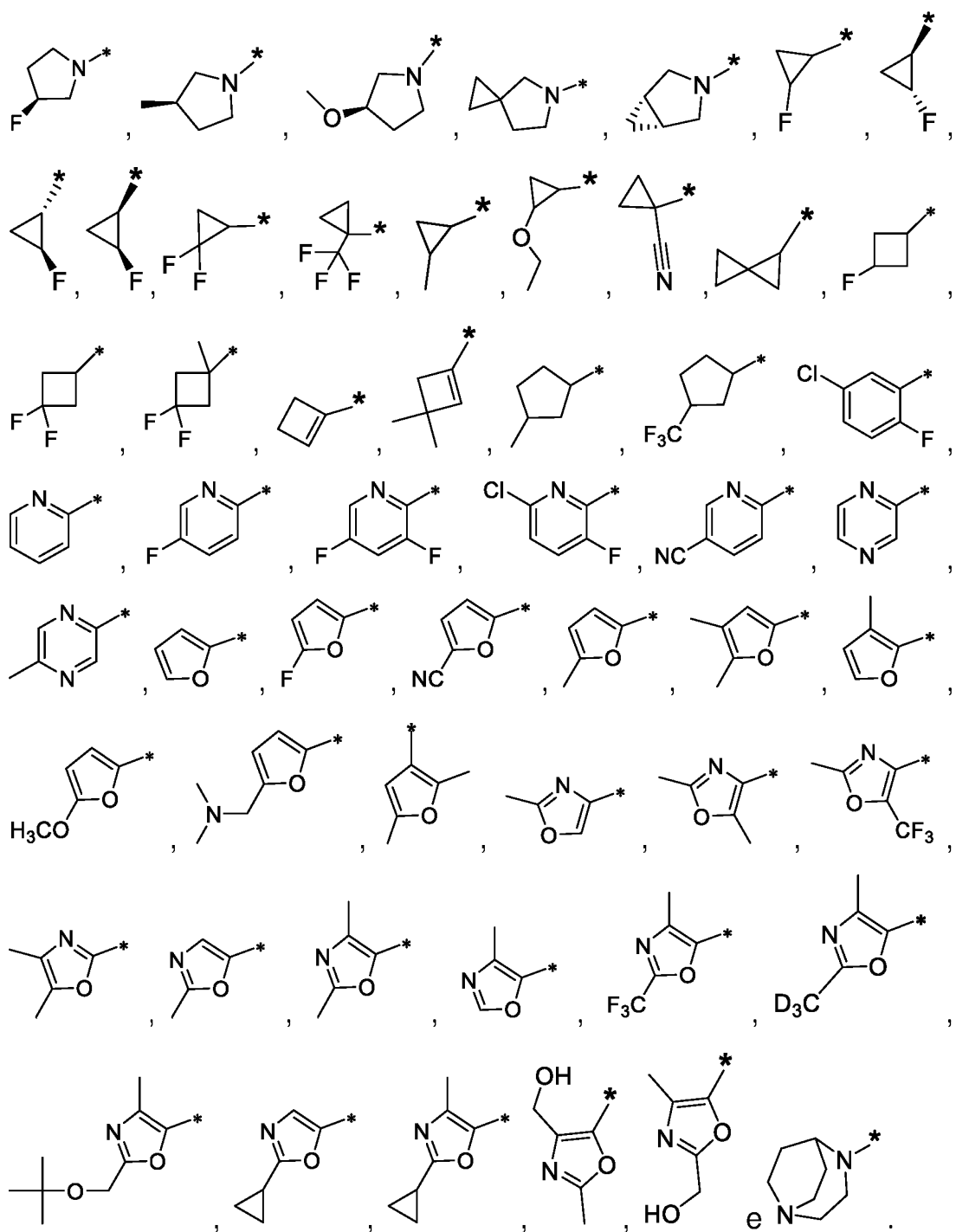
[0052] Modalidade 2. O composto, de acordo com a Modalidade 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é fenila.

[0053] Modalidade 3. O composto, de acordo com a Modalidade 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é piridinila.

[0054] Modalidade 4. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R^1 é selecionado de $-(CH_2)_{1-3}CF_3$, $-(CH_2)-CH(CH_3)-CF_3$, $-(CH_2)-C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclopropila, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclobutila,

$-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CF_3)$,

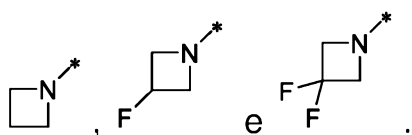




[0055] Modalidade 5. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 3, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é azetidinila, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄; ou dois substituintes no mesmo átomo de anel da

azetidinila, em conjunto com o átomo de anel ao qual ambos estão ligados, formam uma espiro-ciclopropila ou espiro-tetra-hidrofuranila ligada ao anel azetidinila.

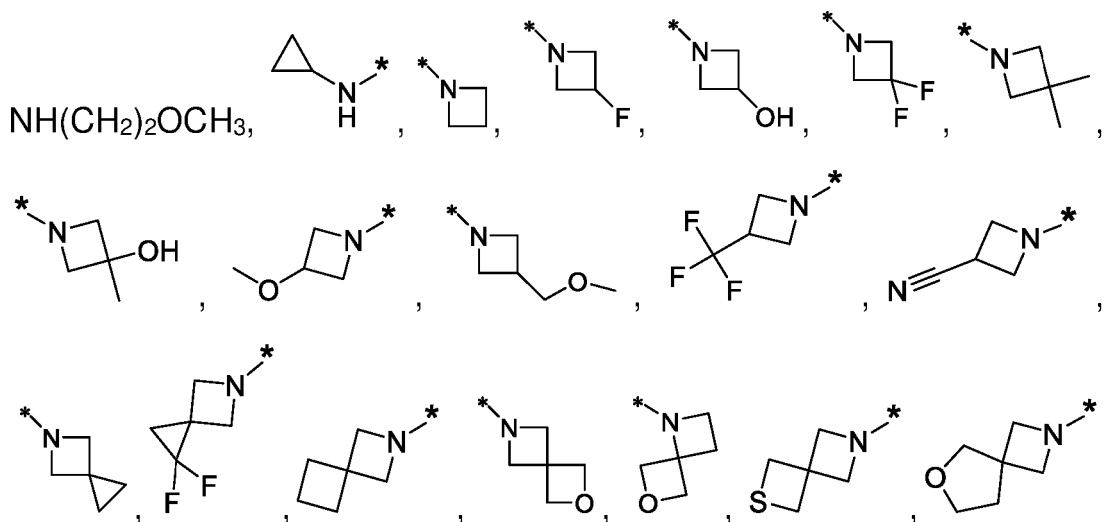
[0056] Modalidade 6. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 é selecionado de

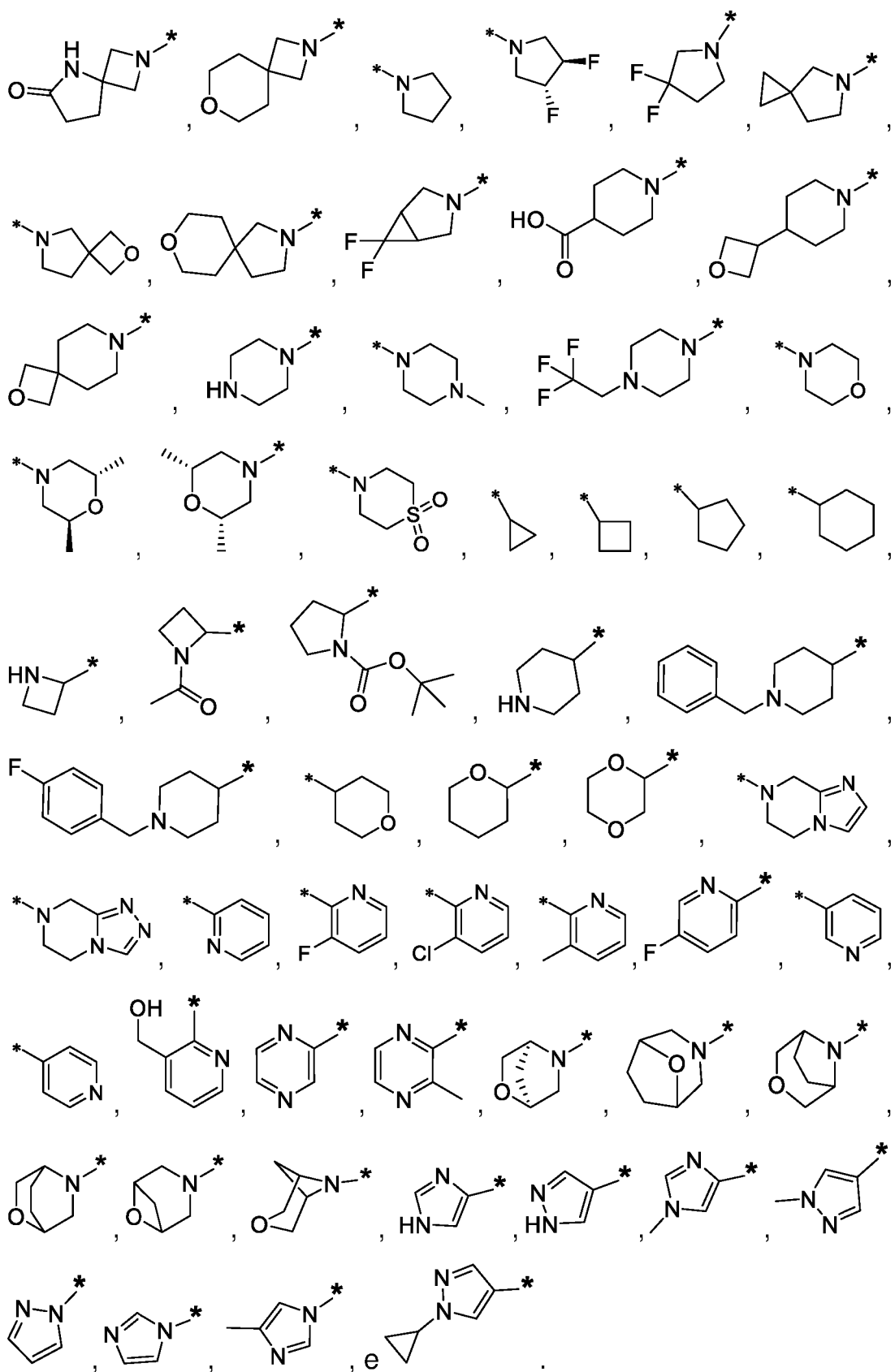


[0057] Modalidade 7. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é halo e n é 1.

[0058] Modalidade 8. O composto, de acordo com a Modalidade 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é fluoro.

Modalidade 9. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é selecionado de hidrogênio, cloro, bromo, metila, *iso*-propila, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2$ -ciclobutila, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-NH-(CH_2)_{0-1}CH_3$, $-N-(CD_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH-(CH_3)_2$, $-NH-(CH_2)-CH-(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, -





Modalidade 10. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{6a} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

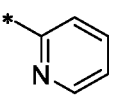
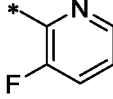
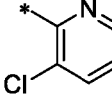
R^{6b} é hidrogênio, alcóxi(C_{1-4})carbonila ou alquila C_{1-4} que não é substituída ou é substituída com alcóxi C_{1-4} ; ou R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

em que a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , alcóxi(C_{1-4})alquila(C_{1-4}), alcóxi C_{1-4} e oxo; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros;

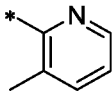
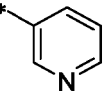
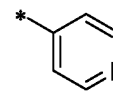
em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C_{3-6} ; e heterocicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e o Anel C é independentemente não substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e oxo.

[0059] Modalidade 11. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em que R^4 é selecionado de

e

[0060] Modalidade 12. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que R^1 é azetidinila, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ; ou dois substituintes no mesmo átomo de anel da azetidinila, em conjunto com o átomo de anel ao qual ambos estão ligados, formam uma espiro-ciclopropila ou espiro-tetra-hidrofuranila ligada ao anel azetidinila;

R^2 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

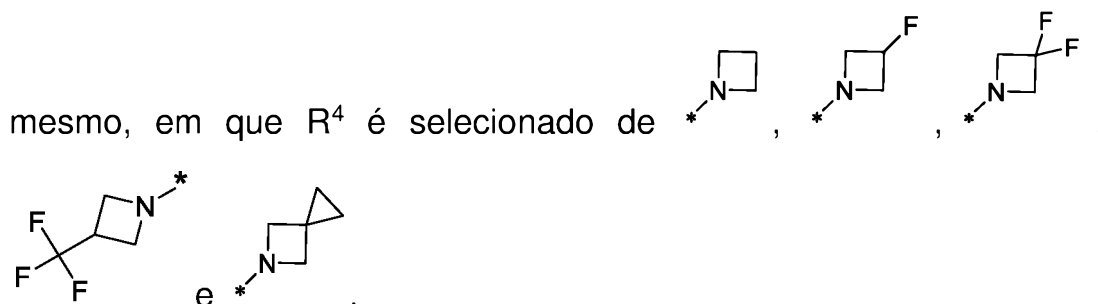
R^3 é selecionado de halo, e n é 1; e

R^4 é $-NR^{6a}R^{6b}$, em que R^{6a} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; R^{6b} é hidrogênio, alcóxi(C_{1-4})carbonila ou alquila C_{1-4} que não é substituída ou é substituída com alcóxi C_{1-4} ; ou R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

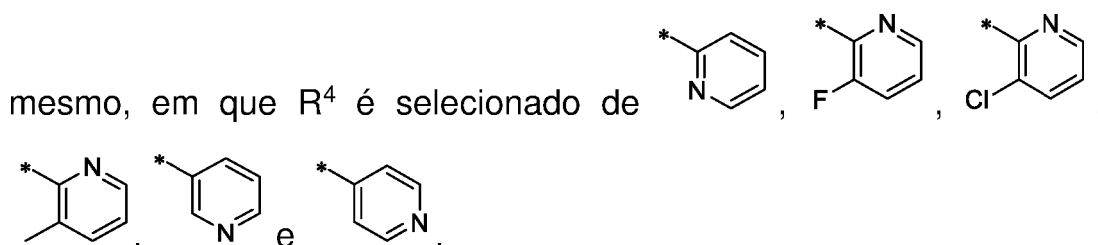
em que a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , alcóxi(C_{1-4})alquila(C_{1-4}), alcóxi C_{1-4} e oxo; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros;

em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C_{3-6} ; e heterocicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e o Anel C é independentemente não substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e oxo.

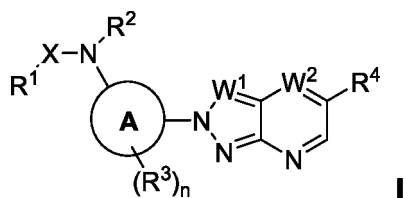
[0061] Modalidade 13. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do



[0062] Modalidade 14. O composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do



[0063] Modalidade 15. Um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo;
 em que

W^1 e W^2 são, cada um independentemente, CH ou N;

o Anel A é fenila ou piridila;

X é $-C(O)-$ ou $-S(O)_2-$;

R^1 é selecionado de

- (a) alquila C_{1-4} que não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e cicloalquila C_{3-6} , em que o substituinte cicloalquila C_{3-6} não é substituído ou é substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

(b) alcóxi C₁₋₄ que não é substituído ou é substituído com haloalquila C₁₋₄;

(c) -NR^{5a}R^{5b}, em que

(1) R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquila C₁₋₄; ou

(2) R^{5a} e R^{5b}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, em que

a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ e oxo; ou

dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel B espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros; em que o Anel B é selecionado de

(i) cicloalquila C₃₋₆,

(ii) heterocicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e

(iii) heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N ou O como átomos de anel;

em que os anéis B de (i) a (iii) são, cada um, não substituídos ou substituídos com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄ e oxo;

(d) cicloalquila C₃₋₆ monocíclica e cicloalquila C₅₋₉ policíclica, cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄ e alcóxi(C₁₋₄)carbonila;

(e) heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, oxo e alquil(C₁₋₄)carbonila;

(f) fenila que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), di-alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆;

(g) heteroarila de 5 a 6 membros monocíclica e heteroarila de 7 a 10 membros policíclica, cada uma das quais compreende 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, e cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), di-alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆;

R² é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R³ é halogênio ou alquila C₁₋₄, e n é 0, 1 ou 2;

R⁴ é selecionado de

(a) halogênio;

(b) alquila C₁₋₆ que não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e ci-

cicloalquila C₃₋₆, em que o substituinte cicloalquila C₃₋₆ não é substituído ou é substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

(c) $-NR^{6a}R^{6b}$, em que

- (1) R^{6a} é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;
- (2) R^{6b} é hidrogênio ou alquila C₁₋₄ que não é substituída ou é substituída com alcóxi C₁₋₄ ou alcóxi(C₁₋₄)carbonila;
- (3) ou R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, em que a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄ e oxo; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros; em que o Anel C é selecionado de
 - (i) cicloalquila C₃₋₆,
 - (ii) heterocicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e
 - (iii) heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N ou O como átomos de anel;

em que os anéis C de (i) a (iii) são, cada um, não substituídos ou substituídos com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄ e oxo;

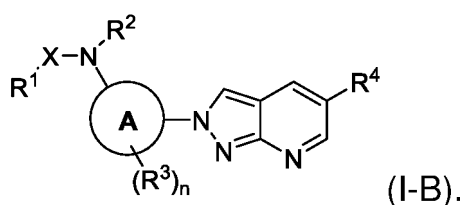
(d) cicloalquila C₃₋₆ que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄ e haloalquila C₁₋₄;

(e) heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄ e oxo;

(f) fenila que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), di-alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆;

(g) heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)aminoalquila(C₁₋₄), di-alquil(C₁₋₄)amino-alquila(C₁₋₄), alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆.

[0064] Modalidade 16. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 15, em que o composto é da Fórmula (I-B):



[0065] Modalidade 17. Um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 15 ou 16, em que o Anel A é fenila.

[0066] Modalidade 18. Um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 15 ou 16, em que o Anel A é piridinila.

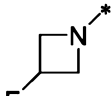
[0067] Modalidade 19. Um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 15 a 18, em que X é $-C(O)-$.

[0068] Modalidade 20. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 15 a 19, em que R^1 é azetidinila, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ; ou dois substituintes no mesmo átomo de anel da azetidinila, em conjunto com o átomo de anel ao qual ambos estão ligados, formam uma espiro-ciclopropila ou espiro-tetra-hidrofuranila ligada ao anel azetidinila.

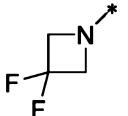
[0069] Modalidade 21. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 20,

em que R^1 é .

[0070] Modalidade 22. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 20,

em que R^1 é .

[0071] Modalidade 23. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 20,

em que R^1 é .

[0072] Modalidade 24. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 15 a 23, em que R^3 é selecionado de halo ou alquila C_{1-4} , e n é 1.

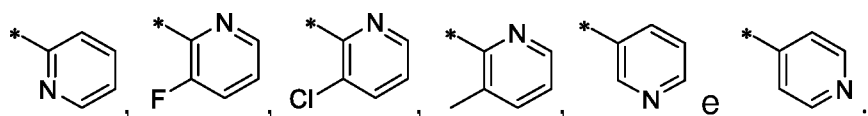
[0073] Modalidade 25. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 24, em que R^3 é halo.

[0074] Modalidade 26. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 25, em que R^3 é fluoro.

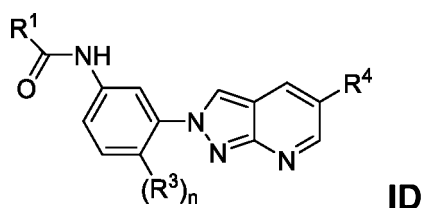
[0075] Modalidade 27. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 15 a 26, em que R^4 é $-NR^{6a}R^{6b}$; em que R^{6a} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e R^{6b} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} que não é substituída ou é substituída com alcóxi C_{1-4} ou alcóxi(C_{1-4})carbonila; ou em que R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; em que a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , alcóxi(C_{1-4})alquila(C_{1-4}), alcóxi C_{1-4} e oxo; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros; em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C_{3-6} ; heterocicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e heteroarila de 5

membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N ou O como átomos de anel; e o Anel C não é substituído ou é substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄ e oxo.

[0076] Modalidade 28. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 15 a 27, em que R⁴ é selecionado de



[0077] Modalidade 29. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 15, em que o composto é da Fórmula (I)D:



em que

R₁ é selecionado de

- (a) -NR^{5a}R^{5b}, em que R^{5a} e R^{5b}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 5 membros, que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄; e
- (b) heteroarila de 5 membros monocíclica compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N e O como átomos de anel, e cada um dos quais não é substituído ou é substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

R³ é halogênio ou alquila C₁₋₄, e n é 0 ou 1;

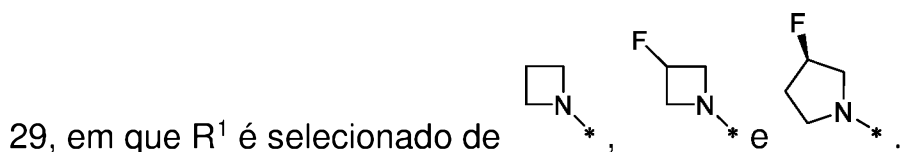
R⁴ é selecionado de

(a) $-NR^{6a}R^{6b}$, em que R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 5 membros, que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila e alquila C_{1-4} ; ou

2 substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 5 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro ligado à heterocicloalquila de 4 a 5 membros; em que o Anel C é cicloalquila C_{3-6} ; e

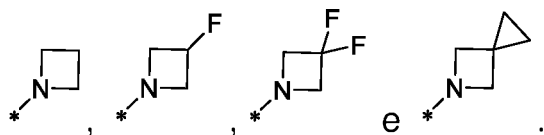
(b) heteroarila de 6 membros compreendendo 1 a 2 átomos de nitrogênio como átomos de anel, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} .

[0078] Modalidade 30. O composto, de acordo com a Modalidade

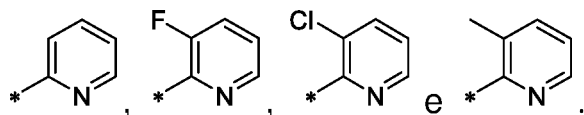


[0079] Modalidade 31. Um composto da Fórmula (I)D, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com as Modalidades 29 ou 30, em que R^3 é fluoro ou cloro, e n é 1.

[0080] Modalidade 32. Um composto da Fórmula (I)D, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 29 a 31, em que R^4 é selecionado de



[0081] Modalidade 33. Um composto da Fórmula (I)D, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 29 a 31, em que R^4 é selecionado de



[0082] Modalidade 34. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, selecionado da Tabela 1.

Tabela 1

1	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
2	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
3	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
4	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
5	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
6	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
7	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
8	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
9	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
10	N-{3-[5-(azetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
11	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
12	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
13	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida

14	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
15	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
16	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
17	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
18	N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
19	N-(3-{5-ciclo-hexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
20	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
21	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
22	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
23	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
24	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
25	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
26	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
27	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
28	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

29	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
30	N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
31	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
32	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
33	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
34	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
35	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
36	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
37	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
38	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
39	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
40	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
41	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
42	(3R)-N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
43	(3R)-N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida

44	(3R)-N-(3-{5-ciclo-hexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
45	(3R)-N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
46	(3R)-N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
47	(3R)-N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
48	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
49	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
50	(3R)-N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
51	(3R)-N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
52	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
53	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
54	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
55	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furan-2-carboxamida
56	N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furan-2-carboxamida
57	N-(3-{5-ciclo-hexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furan-2-carboxamida
58	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

59	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furan-2-carboxamida
60	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
61	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furan-2-carboxamida
62	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furan-2-carboxamida
63	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
64	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
65	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilpirazina-2-carboxamida
66	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilciclopentano-1-carboxamida
67	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
68	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
69	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida
70	3,5-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
71	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxamida
72	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida
73	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

74	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida
75	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1,3-oxazol-5-carboxamida
76	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
77	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metiloxolano-2-carboxamida
78	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxamida
79	2-[(terc-butoxi)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
80	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}oxano-2-carboxamida
81	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-carboxamida
82	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
83	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
84	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
85	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
86	6-cloro-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
87	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida
88	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}oxolano-2-carboxamida

89	5-cloro-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}benzamida
90	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
91	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
92	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
93	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
94	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
95	N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
96	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
97	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
98	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
99	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
100	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
101	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
102	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
103	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida

104	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
105	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
106	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
107	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
108	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
109	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilfuran-2-carboxamida
110	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metoxifuran-2-carboxamida
111	5-[(dimetilamino)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
112	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
113	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
114	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetilfuran-2-carboxamida
115	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilfuran-2-carboxamida
116	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-benzofuran-2-carboxamida
117	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-metilciclobutano-1-carboxamida
118	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida

119	8-({4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamoil)cubano-1-carboxilato de metila
120	3-({4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila
121	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida
122	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
123	N-{2-[2-fluoro-5-(furan-2-amido)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ila
124	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
125	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
126	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
127	(3R)-N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
128	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
129	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
130	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furan-2-carboxamida
131	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
132	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
133	(3R)-N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida

134	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
135	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
136	N-[2-(2-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]amino)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ila
137	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
138	N-(2-{5-[(azetidina-1-carbonil]amino)-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ila
139	N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
140	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furan-2-carboxamida
141	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
142	1-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilureia
143	1-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-dimetilureia
144	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
145	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
146	N-(2-{5-[(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil]amino)-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ila
147	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
148	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

149	(3R)-N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
150	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
151	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furan-2-carboxamida
152	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
153	N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
154	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
155	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
156	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
157	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
158	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
159	N-{2-[5-(dimetil-1,3-oxazol-5-amido)-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ila
160	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
161	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
162	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
163	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

164	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
165	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
166	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
167	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
168	N-(2-{2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil)amino]fenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato de propan-2-ila
169	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
170	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
171	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
172	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
173	4,4,4-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}butanamida
174	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamato de 3,3,3-trifluoropropila
175	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
176	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
177	N-{3-[5-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
178	N-{3-[5-(1,1-dioxo-1 λ 6,4-tiomorfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida

179	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
180	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
181	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
182	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
183	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
184	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
185	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-{5-[(2-metoxietil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil}azetidina-1-carboxamida
186	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
187	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
188	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
189	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
190	N-{3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
191	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
192	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(metoximetil)acetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
193	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida

194	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
195	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
196	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
197	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
198	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(2-metilpropil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
199	N-{3-[5-(etilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
200	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(propan-2-il)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
201	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
202	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
203	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
204	N-[3-(5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
205	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
206	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furan-2-carboxamida
207	2-etóxi-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
208	2,2-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida

209	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
210	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutanocarboxamida
211	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metilciclopropano-1-carboxamida
212	3,3,3-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}propanamida
213	4,4,4-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilbutanamida
214	5,5,5-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pentanamida
215	3-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}propanamida
216	2-ciclobutil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida
217	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilbutanamida
218	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobut-1-eno-1-carboxamida
219	1-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-bis(² H ₃)metilureia
220	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxamida
221	(3R)-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
222	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-azaspiro[2.3]hexano-5-carboxamida
223	(1R,5S)-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

224	3-etil-1-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilureia
225	(3R)-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida
226	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxamida
227	1-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)ureia
228	1-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilureia
229	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxamida
230	N-{3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
231	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
232	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
233	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
234	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
235	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
236	ácido 1-(2-{2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil)amino]fenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piperidina-4-carboxílico
237	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
238	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida

239	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
240	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
241	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.4]heptan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
242	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.4]heptan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxamida
243	N-[3-(5-{2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
244	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
245	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
246	N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxamida
247	2-(2-{5-[(azetidina-1-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila
248	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
249	N-{3-[5-(ciclopropilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
250	N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
251	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-hidróxi-3-metilazetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
252	3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
253	(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)pirrolidina-1-carboxamida

254	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-5-azaspiro[2.3]hexano-5-carboxamida
255	N-{3-[5-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
256	(1S,2R)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
257	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]azetidina-1-carboxamida
258	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
259	(3R)-N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
260	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-5-azaspiro[2.3]hexano-5-carboxamida
261	N-[3-(5-{1,1-difluoro-5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
262	N-{3-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
263	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-6-azabíciclo[3.1.1]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
264	N-{3-[5-(azetidín-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
265	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidín-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
266	N-{3-[5-(3-cianoazetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
267	N-{3-[5-(1-acetilazetidín-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
268	(1S,2R)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

269	(1R,2S)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
270	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
271	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
272	(1R,2S)-N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
273	(1S,2R)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
274	N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
275	(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)pirrolidina-1-carboxamida
276	N-(3-{5-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
277	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
278	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(² H ₃)metil-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
279	N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
280	N-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
281	3,3-difluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
282	N-[2-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il]azetidina-1-carboxamida
283	N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida

284	N-{4-cloro-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
285	N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
286	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-clorofenil]azetidina-1-carboxamida
287	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
288	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
289	N-{3-[5-(1,4-dioxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
290	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
291	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
292	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
293	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
294	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
295	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
296	N-{3-[5-(1-benzilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
297	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
298	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida

299	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
300	(3R)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
301	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
302	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
303	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
304	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
305	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[1-[(4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
306	N-(3-{5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
307	N-(3-{5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
308	(3R)-N-(3-{5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
309	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
310	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
311	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
312	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
313	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

314	N-(3-{5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
315	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
316	(3R)-N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
317	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
318	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
319	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
320	N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
321	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
322	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
323	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
324	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
325	N-{3-[5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
326	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
327	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
328	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

329	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
330	N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
331	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
332	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
333	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
334	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
335	N-(4-fluoro-3-{5-[3-(hidroximetil)piridin-2-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
336	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
337	N-[3-(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]pirrolidina-1-carboxamida
338	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}pirrolidina-1-carboxamida
339	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
340	(3R)-N-(2-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}piridin-4-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
341	N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
342	3-fluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
343	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

344	N-{3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
345	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida
346	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}espiro[2.2]pentano-1-carboxamida
347	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-eno-1-carboxamida
348	1-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
349	(1S,2S)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
350	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-eno-1-carboxamida
351	N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida
352	N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida
353	3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida

[0083] Modalidade 35. Um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a Modalidade 34, em que o referido composto é selecionado dos compostos 1 a 76, 78 a 79, 81 a 87, 89 a 115, 117 a 118 e 121 a 353 da Tabela 1.

[0084] Modalidade 36. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, e pelo menos um excipiente.

[0085] Modalidade 37. Uma combinação compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, ou uma composição farmacêutica do mesmo, de acordo com a Modalidade 36, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

[0086] Modalidade 38. Um composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a Modalidade 36, para uso em terapia.

[0087] Modalidade 39. Um composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a Modalidade 36, para uso no tratamento de uma doença selecionada de leishmaniose, doença de Chagas e tripanossomíase africana humana.

[0088] Modalidade 40. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a Modalidade 36, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença selecionada de leishmaniose, doença de Chagas e tripanossomíase africana humana.

[0089] Modalidade 41. Um método de inibição do crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo em um sujeito, compreendendo administrar a um sujeito que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35.

[0090] Modalidade 42. Um método de tratamento de um distúrbio ou doença causado por um parasita cinetoplastídeo, compreendendo administrar a um sujeito que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1 a 35, e opcionalmente em combinação com um segundo agente; em que a doença é selecionada de leishmaniose, doença de Chagas e tripanossomíase africana humana.

[0091] Modalidade 43. O método, de acordo com a Modalidade 42, em que a referida doença é leishmaniose selecionada de leishmaniose visceral e leishmaniose cutânea.

[0092] Modalidade 44. O método, de acordo com a Modalidade 43, em que o referido segundo agente é selecionado de estibogluconato, antimoniato de meglumina, anfotericina, miltefosina e paromomicina.

[0093] Modalidade 45. O método, de acordo com a Modalidade 42, em que a referida doença é doença de Chagas; e o referido segundo agente é selecionado de benznidazol, nifurtimox e anfotericina.

[0094] Modalidade 46. O método, de acordo com a Modalidade 42, em que a referida doença é tripanossomíase africana humana; e o referido segundo agente é pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina e nifurtimox.

[0095] Dependendo da escolha dos materiais de partida e procedimentos, os compostos podem estar presentes na forma de um dos possíveis estereoisômeros ou como misturas dos mesmos, por exemplo, como isômeros ópticos puros, ou como misturas de estereoisômeros, tais como racematos e misturas de diastereoisômeros, dependendo do número de átomos de carbono assimétricos. A presente invenção se destina a incluir todos os tais estereoisômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, misturas diastereoisoméricas e formas opticamente puras. Estereoisômeros (*R*) e (*S*) opticamente ativos podem ser preparados com o uso de síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos com o uso de técnicas convencionais. Se o composto contém uma ligação dupla, o substituinte pode ser de configuração E ou Z. Se o composto contém uma cicloalquila dissustituída, o substituinte cicloalquila pode ter uma configuração cis ou trans. Todas as formas tautoméricas também são destinadas a estarem incluídas.

[0096] Como usado no presente documento, os termos “sal” ou “sais” se referem a um sal de adição de ácido ou adição de base de um

composto da invenção. “Sais” incluem, em particular, “sais farmacêuticos aceitáveis”. O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se a sais que retêm a efetividade biológica e propriedades dos compostos de presente invenção e que tipicamente não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Em diversos casos, os compostos da presente invenção têm capacidade para formar sais de ácido e/ou base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares aos mesmos.

[0097] Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos inorgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Os ácidos orgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido sulfossalicílico e similares.

[0098] Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sais de amônio e metais das colunas I a XII da tabela periódica. Em determinadas modalidades, os sais são derivados de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, prata, zinco e cobre; sais particularmente adequados incluem sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básicas e similares. Determinadas aminas orgânicas incluem isopropilamina, benzatina, colinato,

dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina e trometamina.

[0099] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, na forma de sal acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, brometo/bromidrato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloreto/cloridrato, clorteofilonato, citrato, etandissulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/di-hidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartarato, trifenatato de tosilato, trifluoroacetato ou xinafoato.

[0100] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, em forma de sal de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, prata, zinco, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina ou trometamina.

[0101] Qualquer fórmula dada no presente documento representa formas não marcadas, assim como formas isotopicamente marcadas dos compostos. Os compostos isotopicamente identificados têm estruturas representadas pelas fórmulas dadas no presente documento, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa selecionado. Isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem, por exemplo, isótopos de hidrogênio.

[0102] Ademais, a incorporação de determinados isótopos, particularmente deutério (isto é, ^2H ou D) pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada, ou exigências de dosagem reduzidas, ou um

melhoramento no índice terapêutico ou tolerabilidade. Entende-se que o deutério nesse contexto é considerado como um substituinte de um composto da Fórmula (I). A concentração de deutério pode ser definida pelo fator de enriquecimento isotópico. O termo “fator de enriquecimento isotópico”, como usado no presente documento, significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado. Se um substituinte em um composto da presente invenção for denotado como sendo deutério, tal composto tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério), pelo menos 4500 (67,5% de incorporação de deutério), pelo menos 5000 (75% de incorporação de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério) ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério). Deve-se entender que o termo “fator de enriquecimento isotópico” pode ser aplicado a qualquer isótopo da mesma maneira como descrito para deutério.

[0103] Outros exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Assim, deve-se entender que a invenção inclui compostos que incorporam um ou mais de qualquer um dos isótopos mencionados acima, incluindo, por exemplo, isótopos radioativos, tais como ^3H e ^{14}C , ou aqueles nos quais isótopos não radioativos, tais como ^2H e ^{13}C estão presentes. Tais compostos isotopicamente marcados são úteis em estudos metabólicos (com ^{14}C), estudos de cinética de reação (com, por exemplo, ^2H ou ^3H),

técnicas de imagiologia ou detecção, tais como tomografia de emissão de pósitron (PET, do inglês “positron emission tomography”) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT, do inglês “single-photon emission computed tomography”), incluindo ensaios de distribuição tecidual de fármaco ou substrato, ou em tratamento radioativo de pacientes. Em particular, um ^{18}F ou composto marcado pode ser particularmente desejável para estudos de PET ou SPECT. Compostos isotopicamente marcados da Fórmula (I) podem ser geralmente preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na técnica ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos e Preparações anexas com o uso de um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado anteriormente empregue.

[0104] Qualquer átomo assimétrico (por exemplo, carbono ou similar) do(s) composto(s) da presente invenção pode estar presente, por exemplo, na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), racêmica ou enantiomericamente enriquecida. Em determinadas modalidades, cada átomo assimétrico tem pelo menos 50% de excesso enantiomérico, pelo menos 60% de excesso enantiomérico, pelo menos 70% de excesso enantiomérico, pelo menos 80% de excesso enantiomérico, pelo menos 90% de excesso enantiomérico, pelo menos 95% de excesso enantiomérico ou pelo menos 99% de excesso enantiomérico na configuração (*R*) ou (*S*). Substituintes em átomos com ligações duplas insaturadas podem, caso possível, estar presentes na forma *cis* (*Z*) ou *trans* (*E*).

[0105] Assim, como usado no presente documento, um composto da presente invenção pode estar na forma de um dos possíveis estereoisômeros, rotâmeros, atropisômeros, tautômeros ou misturas dos mesmos, por exemplo, como estereoisômeros geométricos (*cis* ou *trans*) substancialmente puros, diastereoisômeros, isômeros ópticos (antípodas), racematos ou misturas dos mesmos.

[0106] Quaisquer misturas resultantes de estereoisômeros podem

ser separadas com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isômeros ópticos ou geométricos puros ou substancialmente puros, diastereoisômeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionária.

[0107] Quaisquer racematos resultantes dos produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas ópticos através de métodos conhecidos, por exemplo, através de separação dos sais diastereoisoméricos dos mesmos, obtidos com um ácido ou base opticamente ativo, e liberação do composto ácido ou básico opticamente ativo. Em particular, uma porção química básica pode, assim, ser empregada para resolver os compostos da presente invenção em seus antípodas ópticos, por exemplo, através de cristalização fracionária de um sal formado com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido canfor-10-sulfônico. Produtos racêmicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC, do inglês “high pressure liquid chromatography”) usando um adsorvente quiral.

Farmacologia e Utilidade

[0108] Em um aspecto, a invenção refere-se a moléculas pequenas de compostos da Fórmula (I) que são direcionadas ao proteassomo de parasitas cinetoplastídeos e que são úteis com uma terapia; particularmente para a prevenção e tratamento de doenças e afecções que são causadas pela infecção de parasitas cinetoplastídeos. A atividade de um composto de acordo com a presente invenção pode ser avaliada pelos métodos *in vitro* e *in vivo* descritos na seção de Ensaio Biológico abaixo. Entende-se que os ensaios ilustram a invenção sem limitar de forma alguma o escopo da invenção.

[0109] Portanto, como um aspecto adicional, a presente invenção proporciona o uso de um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da

mesma, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero do mesmo, como uma terapia para uma doença ou afecção que pode se beneficiar da inibição do crescimento e proliferação de parasitas cinetoplastídeos; e para a fabricação de um medicamento, tal como para o tratamento de uma doença causada pelo crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo. Em uma modalidade, a doença sendo tratada é selecionada de leishmaniose, doença de Chagas e tripanossomíase africana humana. Em outra modalidade, a doença sendo tratada é leishmaniose causada pelo parasita que inclui, mas sem limitação, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*. Em uma modalidade, a doença sendo tratada é leishmaniose visceral. Em outra modalidade, a doença sendo tratada é leishmaniose cutânea. Em outra modalidade, a doença sendo tratada é doença de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*. Em ainda outra modalidade, a doença sendo tratada é tripanossomíase africana humana causada por *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* ou *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

[0110] De acordo com o acima, a presente invenção proporciona adicionalmente um método para a prevenção ou tratamento de leishmaniose, doença de Chagas ou tripanossomíase africana humana em um sujeito que necessita de tal tratamento, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo. A dosagem necessária irá variar dependendo do modo de administração, a afecção particular a ser tratada e o efeito desejado.

Composições Farmacêuticas, Dosagem e Administração

[0111] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma

composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em outra modalidade, a composição compreende pelo menos dois veículos farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos no presente documento. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares, tais como administração oral, administração parenteral (por exemplo, por injeção, infusão, administração transdérmica ou tópica) e administração retal. A administração tópica também se refere à aplicação por inalação ou intranasal. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas em uma forma sólida (incluindo, sem limitação, cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios) ou em uma forma líquida (incluindo, sem limitação, soluções, suspensões ou emulsões). Comprimidos podem ser revestidos com filme ou revestidos entericamente, de acordo com métodos conhecidos na técnica. Tipicamente, as composições farmacêuticas são comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo em conjunto com um ou mais dentre:

- a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;
- b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de cálcio ou magnésio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também
- c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado
- d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal sódico, ou misturas efervescentes; e
- e) absorventes, corantes, aromatizantes e edulcorantes.

[0112] A composição farmacêutica ou combinação da presente invenção pode estar em dosagem unitária de cerca de 1 a 1000 mg de ingrediente(s) ativo(s) para um indivíduo de cerca de 50 a 70 kg, ou cerca de 1 a 500 mg, ou cerca de 1 a 250 mg, ou cerca de 1 a 150 mg, ou cerca de 0,5 a 100 mg, ou cerca de 1 a 50 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, a composição farmacêutica ou as combinações dos mesmos são dependentes da espécie do sujeito, do peso corporal, da idade e condição individual, do distúrbio ou doença ou da gravidade da mesma sendo tratada. Um médico, doutor ou veterinário de habilidade comum pode prontamente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso do distúrbio ou doença.

[0113] As propriedades de dosagem citadas acima são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações dos mesmos. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, soluções aquosas, e *in vivo* por via entérica, parenteral, vantajosamente intravenosa, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode estar na faixa de concentrações entre cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1 a 500 mg/kg ou entre cerca de 1 a 100 mg/kg.

[0114] Os compostos da invenção podem ser administrados em quantidades terapeuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas). O composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente com, ou antes ou após, um ou mais outros agentes terapêuticos. O composto da presente invenção pode ser administrado separadamente, pela mesma via de administração ou por via de administração diferente, ou junto na

mesma composição farmacêutica que os outros agentes. Um agente terapêutico é, por exemplo, um composto químico, peptídeo, anticorpo, fragmento de anticorpo ou ácido nucleico, que é terapeuticamente ativo ou aprimora a atividade terapêutica quando administrado a um paciente em combinação com um composto da invenção.

[0115] Os produtos fornecidos como uma preparação combinada incluem uma composição compreendendo o composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero do mesmo, e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) juntos na mesma composição farmacêutica, ou o composto da Fórmula (I) e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) em forma separada, por exemplo, na forma de um estojo. Em uma modalidade, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero do mesmo, e outro(s) agente(s) terapêutico(s). Opcionalmente, a composição farmacêutica pode compreender um veículo farmaceuticamente aceitável, como descrito acima. Em outra modalidade, a invenção proporciona um produto compreendendo um composto da Fórmula (I) e pelo menos um outro agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

[0116] Em uma modalidade, a invenção proporciona um estojo compreendendo duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas da mesma, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero do mesmo. Em uma modalidade, o estojo compreende meios para reter separadamente as referidas composições, tais como um recipiente, frasco dividido ou pacote de folha metálica dividido. Um exemplo de tal estojo é um pacote tipo *blister*, como tipicamente usado para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares. O estojo da invenção pode

ser usado para a administração de formas de dosagem diferentes, por exemplo, oral e parenteral, para administração das composições separadas em intervalos de dosagem diferentes, ou para titulação das composições separadas umas em relação às outras. Para auxiliar a adesão, o estojo da invenção compreende tipicamente instruções para administração.

[0117] Nas terapias de combinação da invenção, o composto da invenção e o outro agente terapêutico podem ser fabricados e/ou formulados pelo mesmo fabricante ou por fabricantes diferentes. Além disso, o composto da invenção e o outro terapêutico podem ser colocados juntos em uma terapia de combinação: (i) antes da liberação do produto de combinação para os médicos (por exemplo, no caso de um estojo compreendendo o composto da invenção e o outro agente terapêutico); (ii) pelos próprios médicos (ou sob a orientação do médico) logo antes da administração; (iii) no próprio paciente, por exemplo, durante administração sequencial do composto da invenção e do outro agente terapêutico.

[0118] Assim, a invenção proporciona o uso de um composto da Fórmula (I) para o tratamento de uma doença ou afecção causada pelo crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo, em que o medicamento é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona o uso de outro agente terapêutico para o tratamento de uma doença ou afecção causada pelo crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo, em que o medicamento é administrado com um composto da Fórmula (I).

[0119] A invenção também proporciona o uso de um composto da Fórmula (I) para o tratamento de uma doença ou afecção causada pelo crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo, em que o paciente foi anteriormente (por exemplo, dentro de 24 horas) tratado com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona o uso de outro agente

terapêutico para o tratamento de uma doença ou afecção causada pelo crescimento e proliferação de um parasita cinetoplastídeo, em que o paciente foi anteriormente (por exemplo dentro de 24 horas) tratado com um composto da Fórmula (I).

[0120] Em uma modalidade, para o tratamento de leishmaniose, o outro agente terapêutico é selecionado de estibogluconato, antimoniato de meglumina, anfotericina, miltefosina e paromomicina. Em uma modalidade, para o tratamento da doença de Chaga, o outro agente terapêutico é selecionado de benznidazol, nifurtimox e/ou anfotericina. Em outra modalidade, para o tratamento de tripanossomíase africana humana, o outro agente terapêutico é selecionado de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina e/ou nifurtimox. Quando os compostos da invenção forem administrados em conjunção com outras terapias, as dosagens dos compostos coadministrados irão, é claro, variar dependendo do tipo de cofármaco usado, do fármaco específico usado, da afecção sendo tratada e assim por diante.

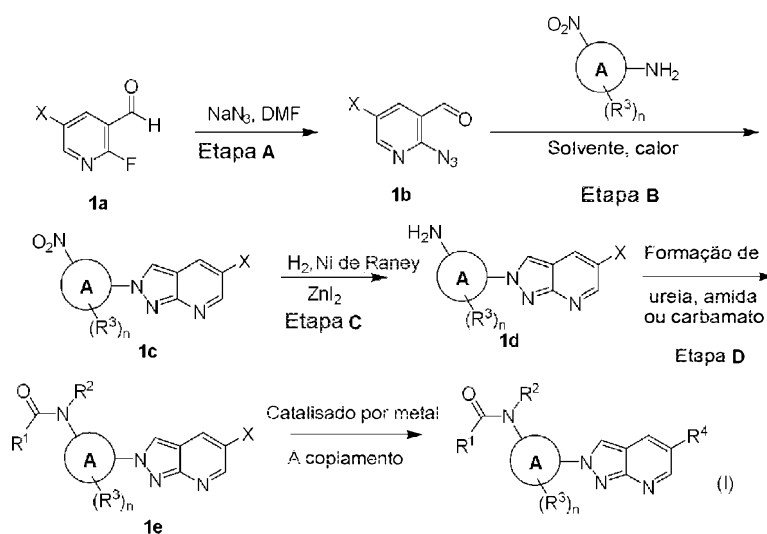
PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

[0121] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de várias maneiras conhecidas por um especialista na técnica de síntese orgânica tendo em vista os métodos, esquemas de reação e exemplos fornecidos no presente documento. Para propósitos ilustrativos, os esquemas de reação representados abaixo fornecem vias potenciais de síntese dos compostos da presente invenção assim como intermediários-chave. Para uma descrição mais detalhada das etapas de reação individuais, ver a seção de Exemplos abaixo. Os especialistas na técnica constatarão que outras vias de síntese poderão ser usadas para sintetizar os compostos inventivos. Embora os materiais de partida e reagentes específicos sejam retratados nos esquemas e discutidos abaixo, outros materiais de partida e reagentes podem ser substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação.

Além disso, muitos dos compostos preparados pelos métodos descritos abaixo podem ser adicionalmente modificados tendo em vista a presente divulgação com o uso de química convencional bem conhecida pelos especialistas na técnica. Todos os métodos descritos no presente documento podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que indicado de outro modo ou claramente contradito de outro modo pelo contexto.

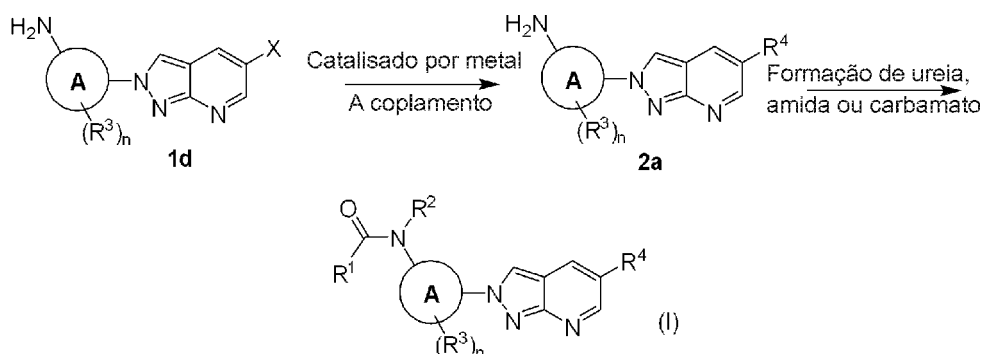
[0122] Os compostos da Fórmula (I) podem ser preparados como ilustrado de forma geral nos Esquemas 1 a 3 abaixo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e n são como definidos no Sumário da Invenção.

[0123] Os compostos da Fórmula (I) podem ser preparados como ilustrado de forma geral nos Esquemas 1 a 3 abaixo, em que X é cloro, bromo ou trifluorometil; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e n são como definidos no Sumário da Invenção.



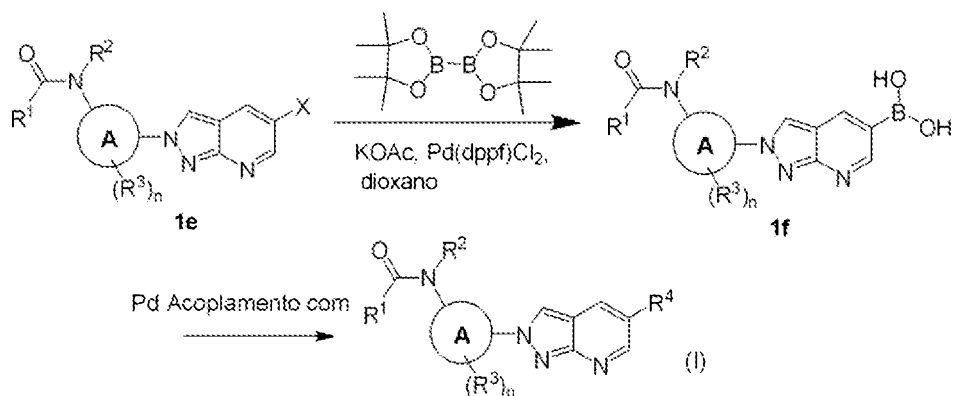
Esquema 1

[0124] Alternativamente, a Fórmula (I) pode ser preparada a partir do intermediário (**1d**) seguindo os procedimentos no Esquema 2.



Esquema 2

[0125] Alternativamente, a Fórmula (I) pode ser preparada a partir do intermediário (**1e**) seguindo os procedimentos no Esquema 3.



Esquema 3

[0126] A invenção inclui, adicionalmente, qualquer variante dos presentes processos, na qual um produto intermediário obtível em qualquer estágio dos mesmos é usado como material de partida e as etapas restantes são conduzidas, ou na qual os materiais de partida são formados *in situ* sob as condições de reação, ou na qual os componentes de reação são usados na forma de seus sais ou material opticamente puro. Os compostos da invenção e os intermediários também podem ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos pelos especialistas na técnica.

Exemplos

[0127] Os Exemplos no presente documento apenas iluminam a invenção e não limitam o escopo da invenção fora isso reivindicada.

[0128] As temperaturas são dadas em graus Celsius. Se não for mencionado de outra forma, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, tipicamente entre cerca de 15 mm Hg e 100 mm Hg (= 20 a 133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrão, por exemplo, microanálise e características espectroscópicas, por exemplo, EM, IR, RMN.

[0129] Todos os materiais de partida, componentes básicos, reagentes, ácidos, bases, agentes desidratantes, solventes e catalisadores utilizados para sintetizar os compostos da presente invenção estão comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica (Houben-Weyl 4ª Edição, 1952, "Methods of Organic Synthesis", Thieme, Volume 21). Além disso, os compostos da presente invenção podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica, como mostrado nos exemplos a seguir. Quando desejado, grupos protetores convencionais são usados para proteger grupos funcionais reativos de acordo com a prática padrão, por exemplo, ver T.W. Greene e P.G.M. Wuts em "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

[0130] A não ser que especificado de outro modo, os materiais de partida estão geralmente disponíveis de fontes comerciais não excludentes, tais como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.), TCI Fine Chemicals (Japão), Shanghai Chemhere Co., Ltd.(Xangai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrânia), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornualha, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (E.U.A.), Matrix Scientific (E.U.A.), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrânia), Combi-Blocks,

Inc. (San Diego, E.U.A.), Oakwood Products, Inc. (E.U.A.), Apollo Scientific Ltd. (Reino Unido), Allichem LLC. (E.U.A.), Rieke Metals (E.U.A.), Silicycle Inc (Canadá) e Ukrorgsyntez Ltd (Letônia); ou são prontamente preparados com o uso de métodos bem conhecidos pelos especialistas na técnica (por exemplo, preparados por métodos geralmente descritos em Louis F. Fieser e Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", v. 1 a 19, Wiley, Nova Iorque (ed. 1967 a 1999), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., Wiley-VCH Weinheim, Alemanha (1999) ou Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlim, incluindo complementos (também disponíveis por meio do banco de dados online de Beilstein).

Abreviações

[0131] As abreviações, como usadas no presente documento, são definidas conforme segue: "1x" para uma vez, "2x" para duas vezes, "3x" para três vezes, "°C" para graus Celsius, "aq" para aquoso, "Col" para coluna, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "mL" ou "ml" para mililitro ou mililitros, "µL" ou "µl" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "µM" para micromolar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol ou mols, "mmol" para milimol ou milimols, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "TA" para temperatura ambiente, "ON" para ao longo da noite ("overnight" em inglês), "atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "aq" para aquoso, "sat" ou "sat'd" para saturado, "PM" para peso molecular, "mo" ou "µo" para micro-onda, "pf" para ponto de fusão, "P" para peso, "EM" ou "Espec Massa" para espectrometria de massa ("mass spectrometry" em inglês), "ESI" para espectroscopia de massa com ionização por eletropulverização ("electrospray ionization mass spectroscopy" em inglês), "HR" para elevada resolução ("high resolution" em inglês), "HRMS" para espectrometria de massa de elevada resolução ("high resolution

mass spectrometry” em inglês), “LCMS” para espectrometria de massa com cromatografia líquida (“liquid chromatography mass spectrometry” em inglês), “HPLC” para cromatografia líquida de elevada pressão (“high pressure liquid chromatography” em inglês), “RP HPLC” para HPLC de fase reversa (“reverse phase HPLC” em inglês), “TLC” ou “tlc” para cromatografia em camada delgada (“thin layer chromatography” em inglês), “RMN” para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, “nOe” para espectroscopia de efeito de Overhauser nuclear (“nuclear Overhauser effect spectroscopy” em inglês), “¹H” para próton, “δ” para delta, “s” para singlete, “d” para dublete, “t” para tripleto, “q” para quarteto, “m” para multiplete, “l” para largo, “Hz” para hertz, “ee” para “excesso enantiomérico” e “α”, “β”, “R”, “r”, “S”, “s”, “E” e “Z” são designações estereoquímicas familiares a um especialista na técnica.

[0132] As seguintes abreviações usadas abaixo no presente documento têm os significados correspondentes:

AIBN	azobisisobutironitrila
Bn	benzila
Boc	<i>tert</i> -butóxi carbonila
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butila
Bu	butila
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cézio anidro
CHCl ₃	clorofórmio
DAST	dietilaminossulfurtrifluoreto
DBA	dibenzilidenoacetona
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octa hidropirimido[1,2-a]azepina
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-Di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

DPP	difenilfosfina
DPPA	difenilfosforil azida
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	acetato de etila
Equiv.	equivalência
Et	etila
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etila
FA	ácido fórmico
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametilurônio
HCl	ácido clorídrico
<i>i</i> -Bu	isobutila
<i>i</i> -Pr	isopropila
KOAc	acetato de potássio
LiAlH ₄	hidreto de lítio e alumínio
Me	metila
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrila
MnO ₂	dióxido de manganês
N ₂	nitrogênio
NaBH ₄	boro-hidreto de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
Ph	fenila
PPh ₃	trifenilfosfina
Ph ₃ P=O	óxido de trifenilfosfina
F _r	fator de retenção

TA	temperatura ambiente (°C)
SFC	cromatografia de fluido supercrítico
<i>t</i> -Bu ou Bu ^t	<i>terc</i> -butila
T3P®	anidrido de ácido propano fosfônico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
Troc	2,2,2-tricloroetila

LCMS

Método 1:

Sistema UPLC Acquity da Waters:

- Gerenciador de Gradiente Binário Acquity com Desgaseificador
- Compartimento de Coluna Acquity definido a 50°C
- Detector de Arranjo de Díodos Acquity

Autoamostrador HTS Pal da Leap Technologies

Detector de Nitrogênio Quimiluminescente Antek (CLND)

Espectrômetro de Massa 3100 da Waters

Coluna de HPLC: Synchronis C18 30 x 2,1 mm da Thermo

Fase Móvel: (A) 95% de H₂O/5% e MeOH/IPA (75/25, v/v) + 0,05% de ácido fórmico, (B) MeOH/IPA (75/25, v/v) + 0,035% de ácido fórmico

Gradiente: 0,4 mL/minuto, inicialmente 2% de B por 1,0 minuto, sobe para 95% de B em 2,5 minutos, até 4,0 minutos, retorna para 2% de B a 4,25 minutos até o fim da corrida em 5,0.

Varredura de EM: 150 a 1000 amu em 1 segundo

Detector de Arranjo de Díodos: 190 nm a 400 nm

Método 2:

Sistema UPLC Acquity da Waters:

- Gerenciador de Gradiente Binário Acquity com Desgaseificador
- Compartimento de Coluna Acquity definido a 50°C
- Detector de Arranjo de Díodos Acquity

- ELSD Acquity

Autoamostrador HTS Pal da Leap Technologies

Detector de massa Qda da Waters

Coluna de HPLC: Acquity C18 1,7 μ m 2,1 x 30 mm da Waters

Fase Móvel: (A) H₂O + 0,05% de TFA e (B) Acetonitrila + 0,05% de TFA

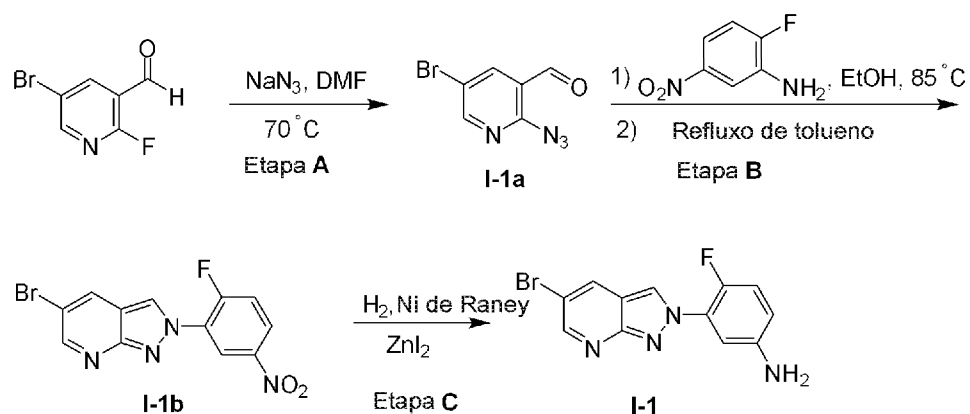
Gradiente: 1 mL/minuto, inicialmente 5% de B por 0,1 minuto, sobe para 95% de B em 1,5 minuto, mantém até 1,6 minuto, depois para 100% de B em 1,7 e retorna para 5% de B em 1,9 minuto até o fim da corrida em 2,25.

Varredura de EM: 160 a 1000 amu em 0,4 segundo

Detector de Arranjo de Díodos: 214 nm a 400 nm

RMN. Os espectros de próton são registrados em um AVANCE II 400 MHz da Bruker com Criossonda QNP de 5 mm ou um AVANCE III 500 MHz da Bruker com sonda QNP de 5 mm a menos que indicado de outro modo. Os desvios químicos são relatados em ppm em relação ao sulfóxido de dimetila (δ 2,50), clorofórmio (δ 7,26), metanol (δ 3,34) ou diclorometano (δ 5,32). Uma quantidade pequena da amostra seca (2 a 5 mg) é dissolvida em um solvente deuterado apropriado (1 mL).

Intermediário 1: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (**I-1**)



[0133] **Etapa A:** A mistura reacional de NaN_3 (8 g, 122,5 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldeído (25 g, 122,5 mmol, 1 eq) em DMF (250 mL) foi agitada a 70°C durante 1 hora. A mistura reacional

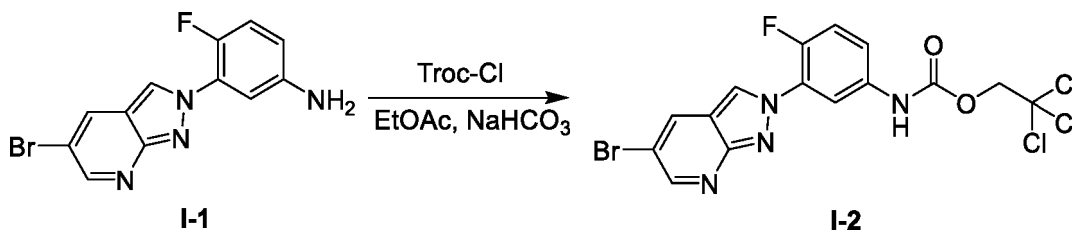
foi diluída com acetato de etila (500 mL) e despejada em água gelada (500 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (500 mL*6). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 mL*3), secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi triturado com Et₂O (100 mL) para fornecer o composto **1-1a** como um sólido amarelo. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,26 - 10,46 (m, 1 H), 10,12 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,64 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H). Para utilização segura de azidas de baixo peso molecular, várias bateladas dessa reação foram realizadas e combinadas para uso na Etapa B.

[0134] **Etapa B:** A mistura reacional de **1-1a** (30 g, 132,1 mmol, 1 eq) e 2-fluoro-5-nitro-anilina (20,6 g, 132,1 mmol, 1 eq) em EtOH (500 mL) foi agitada a 85 °C durante 4 horas sob atmosfera de N₂. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo. Tolueno (700 mL) foi adicionado ao material bruto e a mistura reacional foi submetida ao refluxo durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada e o material foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 0 a 50% de EtOAc em DCM. O material resultante foi triturado com EtOAc (100 mL) para fornecer **1-1b** como um sólido amarelo. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,04 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J*=6,53, 3,01 Hz, 1 H), 8,79 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,60 - 8,71 (m, 1 H), 8,47 (dt, *J*=9,03, 3,39 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J*=10,54, 9,29 Hz, 1 H).

[0135] **Etapa C:** A mistura reacional do composto **1-1b** (25 g, 74,2 mmol, 1 eq), di-iodozinco (9,5 g, 29,7 mmol, 0,4 eq) e Ni de Raney (50 g, 583,6 mmol, 7,9 eq) em THF (500 mL) foi agitada a 20°C durante 12 horas sob 15 psi de H₂. A mistura reacional foi diluída com MeOH (450 mL), filtrada e a torta de filtração foi lavada com MeOH (200 mL*3). O filtrado foi concentrado e triturado com água (500 mL) e seco sob vácuo para fornecer **1-1** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (d l, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,71 (d l, *J*=1,76 Hz, 1 H), 8,58 (d

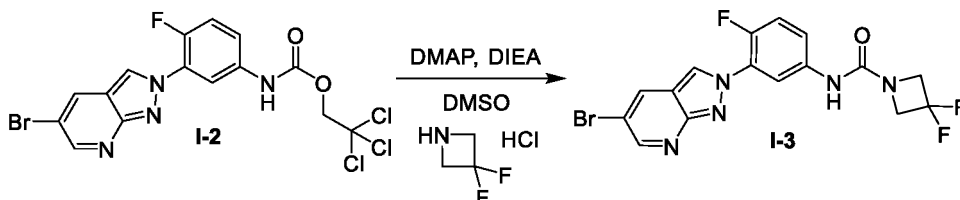
I, J=1,76 Hz, 1 H), 7,10 - 7,41 (m, 2 H), 6,56 - 6,85 (m, 1 H), 5,45 (s I, 2 H).

Intermediário 2: (3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetila (**I-2**)



[0136] A uma solução de **I-1** (5 g, 16,3 mmol, 1 eq) em EtOAc (150 mL) foi adicionado NaHCO₃ aquoso saturado (150 mL). A mistura reacional foi esfriada até 0°C seguida por adição gota a gota de carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetila (6,9 g, 32,6 mmol, 2 eq). A mistura foi agitada a 0°C durante 2 h e depois agitada a 25°C durante 20 h. O sólido foi coletado por filtração e lavado com água (150 mL) e acetato de etila (20 mL) para fornecer o composto **I-2** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm, 10,57 (s I, 1 H), 8,92 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,27 (d I, *J*=4,52 Hz, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H).

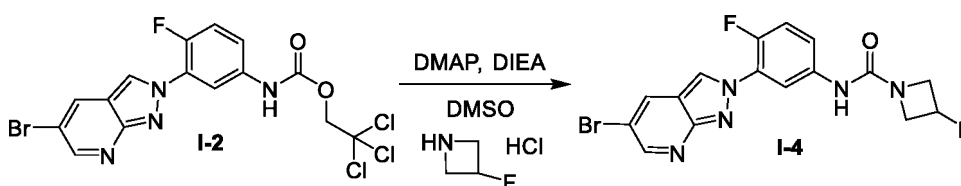
Intermediário 3: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (**I-3**) (também o Composto 125)



[0137] A uma solução de **I-2** (2 g, 4,14 mmol, 1 eq) e 3,3-difluoroazetidina HCl (1,1 g, 8,3 mmol, 2 eq) em DMSO (15 mL) foram adicionadas DMAP (25,3 mg, 207 μmol, 0,05 eq) e DIEA (1,1 g, 8,3 mmol, 1,45 mL, 2 eq). A mistura foi agitada a 60°C durante 15 h. O produto foi precipitado por adição de 60 mL de água e 10 mL de acetato de etila e

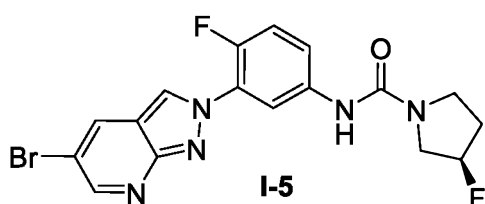
coletado por filtração. A torta de filtração foi lavada com 40 mL de água e 10 mL de acetato de etila e o sólido resultante foi seco sob pressão reduzida para fornecer um **I-3** como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s l, 1 H), 8,76 (s l, 1 H), 8,63 (s l, 1 H), 8,25 (s l, 1 H), 7,69 (s l, 1 H), 7,51 (t l, $J=10,16$ Hz, 1 H), 4,41 (t l, $J=12,67$ Hz, 4 H).

Intermediário 4: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida (**I-4**) (também o Composto **126**)



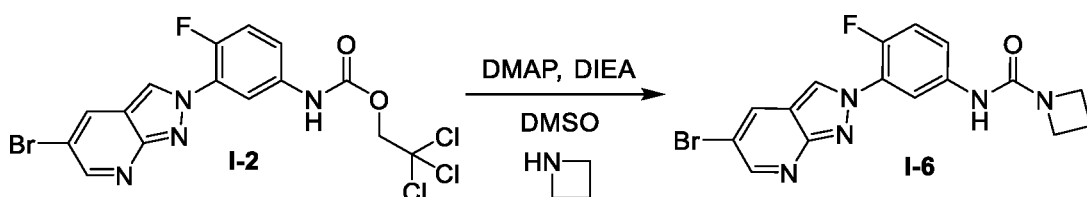
[0138] A uma solução de **I-2** (2 g, 4,14 mmol, 1 eq) e 3-fluoroazetidina HCl (924 mg, 8,28 mmol, 2 eq) em DMSO (15 mL) foram adicionadas DMAP (25,3 mg, 207 μmol , 0,05 eq) e DIEA (1,07 g, 8,28 mmol, 1,45 mL, 2 eq). A mistura foi agitada a 60°C durante 15 h. O produto foi precipitado por adição de 60 mL de água e 10 mL de acetato de etila e coletado por filtração. A torta de filtração foi lavada com 40 mL de água e 10 mL de acetato de etila e o sólido resultante foi seco sob pressão reduzida para fornecer um **I-4** como um sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=7,03, 2,76$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, $J=11,17, 9,16$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H).

Intermediário 5: (*R*)-N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (**I-5**) (também o Composto **127**)



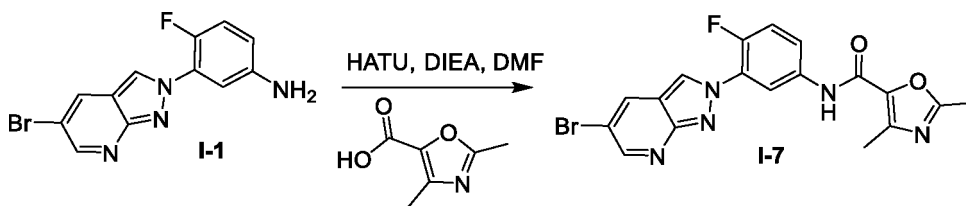
[0139] O intermediário **I-5** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-3** usando (*R*)-3-fluoropirrolidina HCl como um material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm, 8,90 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,27 (dd, *J*=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (dd, *J*=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,48 (m, 1 H), 3,40 - 3,78 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H).

Intermediário 6: *N*-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida (**I-6**) (também o Composto **129**)



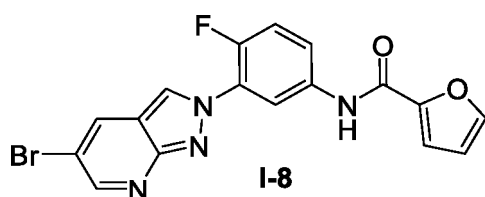
[0140] A uma solução de **I-2** (1,6 g, 3,32 mmol, 1 eq) e azetidina (379 mg, 6,63 mmol, 2 eq) em DMSO (15 mL) foram adicionadas DMAP (20,3 mg, 166 μmol, 0,05 eq) e DIEA (857 mg, 6,63 mmol, 2 eq). A mistura foi agitada a 60°C durante 15 h. O produto foi precipitado por adição de 60 mL de água e 10 mL de acetato de etila e coletado por filtração. A torta de filtração foi lavada com 40 mL de água e 10 mL de acetato de etila e o sólido resultante foi seco sob pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com 10 mL de acetato de etila para fornecer um **I-6** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm, 8,89 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), 8,62 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,25 (dd, *J*=6,90, 2,38 Hz, 1 H), 7,72 (d l, *J*=9,03 Hz, 1 H), 7,46 (t l, *J*=10,16 Hz, 1 H), 3,98 (t l, *J*=7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, *J*=7,59 Hz, 2 H).

Intermediário 7: *N*-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (**I-7**) (também o Composto **128**)



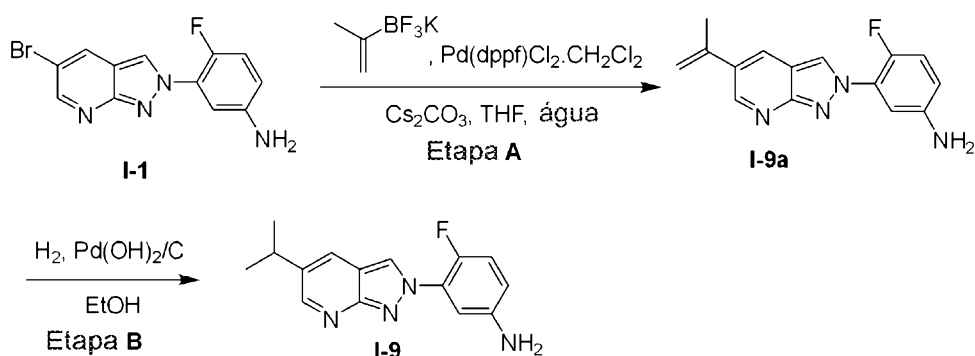
[0141] A uma solução de **I-1** (1 g, 3,3 mmol, 1 eq) e ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (552,1 mg, 3,9 mmol, 1,2 eq) em DMF (15 mL) foram adicionados HATU (1,5 g, 3,9 mmol, 1,2 eq) e DIEA (632 mg, 4,9 mmol, 854 μ L, 1,50 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 13 horas. NaHCO₃ aquoso saturado (40 mL) foi adicionado à mistura reacional e o sólido foi coletado por filtração. A torta de filtração foi lavada com água (30 mL) e acetato de etila (10 mL). O sólido resultante foi triturado em água (20 mL) para fornecer **I-7** como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm, 10,53 (s, 1 H), 8,94 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,58 (dd, *J*=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,59 (dd, *J*=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 2,52 - 2,53 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Intermediário 8: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)furan-2-carboxamida (**I-8**) (também o Composto **130**)



[0142] O intermediário **I-8** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-7** usando ácido furan-2-carboxílico como um material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm, 10,58 (s, 1 H), 8,94 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,53 (dd, *J*=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,60 (dd, *J*=11,04, 9,29 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J*=3,26, 1,51 Hz, 1 H).

Intermediário 9: 4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (**I-9**)

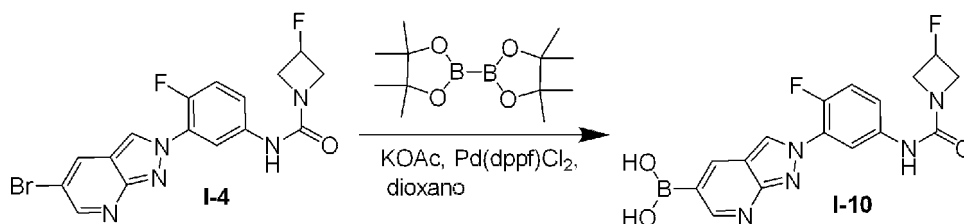


[0143] **Etapa A:** A uma solução do intermediário **I-1** (4 g, 13,0 mmol, 1 eq) em THF (60 mL) e H₂O (9 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (12,7 g, 39,1 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (531,8 mg, 651,2 μmol, 0,05 eq) e trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potássio (2,2 g, 14,7 mmol, 1,1 eq). A mistura foi agitada a 80°C por 16 h. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (100 mL * 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com éter de petróleo: EtOAc = 1:2) para fornecer o composto **I-9a** como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,00 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,78 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 7,09 - 7,29 (m, 2 H), 6,68 (dt, *J*=8,88, 3,34 Hz, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H), M+H = 269,1.

[0144] **Etapa B:** A uma solução do intermediário **I-9a** (3,4 g, 12,7 mmol, 1 eq) em EtOH (216 mL) adicionou-se 20% de Pd(OH)₂/C (5,3 g, 7,60 mmol, 0,6 eq) e a mistura foi agitada a 25 °C por 4 h sob atmosfera de 15 psi de H₂. A mistura reacional foi filtrada através de celite e a torta de filtração foi lavada com etanol (30 mL). O filtrado foi concentrado, o resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (10 mL) e HCl 4 M em EtOAc (2 mL) foi adicionado. O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo para fornecer o sal HCl de **I-9** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,10 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,47 (d, *J*=1,63 Hz, 1 H), 8,07 (dd, *J*=6,46, 2,45 Hz, 1 H),

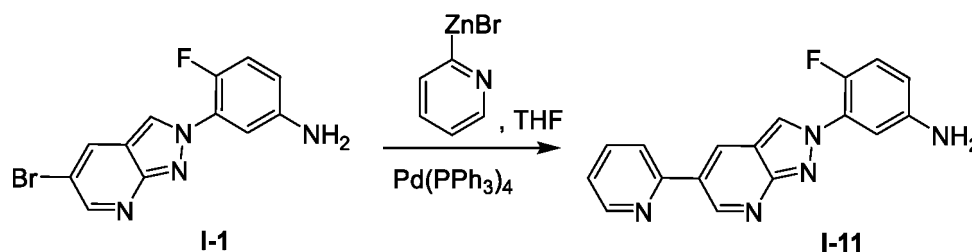
7,72 (dd l, $J=10,85$, 9,10 Hz, 1 H), 7,58 (dt, $J=8,50$, 3,28 Hz, 1 H), 3,07 - 3,25 (m, 1 H), 1,32 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H), $M+H = 271,1$.

Intermediário 10: ácido (2-(2-fluoro-5-(3-fluoroazetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)borônico (**I-10**)



[0145] A uma solução do intermediário **I-4** (300 mg, 734,9 μmol , 1 eq) em dioxano (18 mL) foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (223,9 mg, 881,9 μmol , 1,2 eq), Pd(dppf)Cl_2 (53,8 mg, 73,5 μmol , 0,1 eq) e KOAc (144,3 mg, 1,5 mmol, 2 eq). A mistura foi agitada a 100°C por 16 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi lavado com EtOAc (5 mL), água (5 mL), e seco sob pressão reduzida para fornecer o composto **I-10** como um sólido preto. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,00 (s l, 2 H), 8,70 (s l, 1 H), 8,45 (s l, 1 H), 8,24 (s l, 1 H), 7,69 (s l, 1 H), 7,56 (s l, 1 H), 7,50 (s l, 1 H), 6,59 (s l, 1 H), 5,25 - 5,56 (m, 1 H), 4,33 (s l, 2 H), 3,90 - 4,13 (m, 2 H), $M+H = 374,2$.

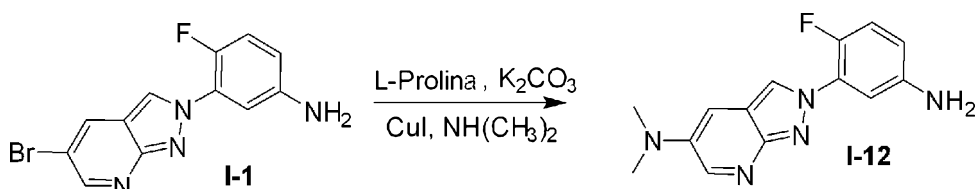
Intermediário 11: 4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina **I-11**



[0146] **I-1** (947 mg, 3,1 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (178 mg, 0,15 mmol) foram combinados em um frasco e colocados sob uma atmosfera de nitrogênio. Brometo de piridin-2-ilzinco(II) 0,5 M em THF (24,7 mL, 12,3

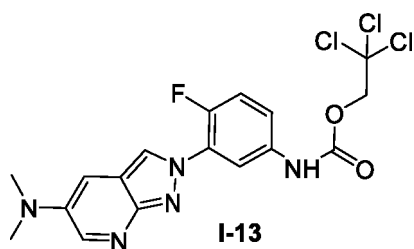
mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 65°C durante 4 h. A reação foi interrompida com água e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida ("flash") C18 eluindo com 10 a 80% de acetonitrila em água para fornecer **I-11** como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 3,4, 2,4 Hz, 2H), 8,73 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,69 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H).

Intermediário 12: 2-(5-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (**I-12**)



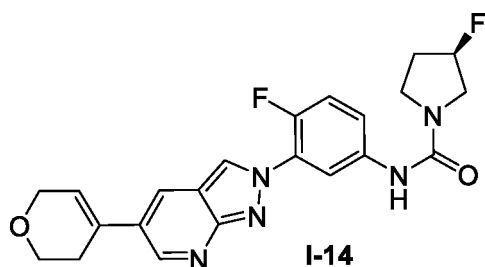
[0147] A mistura reacional de *N*-metilmetanamina (4,4 g, 98,7 mmol, 5 mL, 50,5 eq), **I-1** (0,6 g, 1,9 mmol, 1 eq), *L*-prolina (22,5 mg, 195,4 μmol, 0,1 eq), CuI (37,2 mg, 195,4 μmol, 0,1 eq) e K₂CO₃ (540 mg, 3,9 mmol, 2 eq) em DMSO (5 mL) foi agitada a 90 °C durante 12 h. A reação foi interrompida com NH₄OH a 10% aquoso (20 mL) e extraída com acetato de etila (25 mL*4). As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL*3), secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com 20% de acetato de etila e 20% de DCM em éter de petróleo para fornecer **I-12** como um sólido amarelo. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (s l, 1 H), 8,48 (s l, 1 H), 7,16 (s l, 3 H), 6,63 (s l, 1 H), 5,38 (s l, 2 H), 2,95 (s l, 6 H). M+H = 391,1.

Intermediário 13: (3-(5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetila (**I-13**)



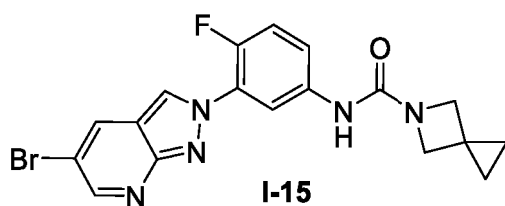
A síntese de **I-13** é descrita no Exemplo 9.

Intermediário 14: (R)-N-(3-(5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (**I-14**)



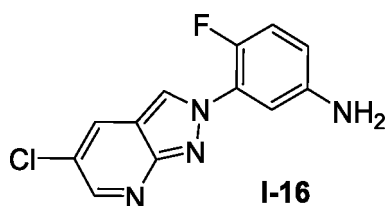
A síntese de **I-14** é descrita no Exemplo 18.

Intermediário 15: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-azaspiro[2.3]hexano-5-carboxamida (**I-15**) (também o Composto **254**)



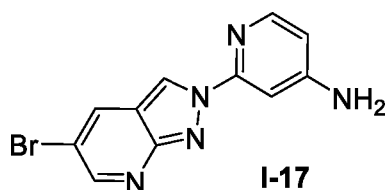
O intermediário **I-15** (composto **254**) foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-3** usando hemioxalato de 5-azaspiro[2.3]hexano como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 8,90 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 1 H), 8,61 - 8,65 (m, 1 H), 8,26 (dd, $J=7,09, 2,69$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=11,25, 9,29$ Hz, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 0,66 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,95 min.; $M+H = 416,0, 418,0$.

Intermediário 16: 3-(5-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (**I-16**)



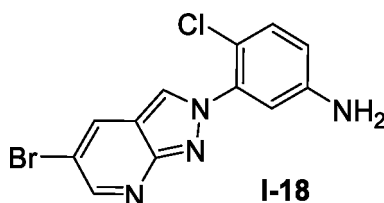
O intermediário **I-16** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-1** usando 5-cloro-2-fluoronicotinaldeído como o material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,82 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 6,61 - 6,75 (m, 1 H), 5,44 (s l, 2 H).

Intermediário 17: 2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-amina (**I-17**)



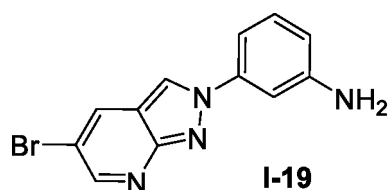
[0148] O intermediário **I-17** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-1** usando 4-nitropiridin-2-amina como um material de partida na Etapa B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,19 (s l, 1 H), 8,73 (s l, 1 H), 8,59 (s l, 1 H), 8,01 (d l, $J = 5,27$ Hz, 1 H), 7,42 (s l, 1 H), 6,54 - 6,74 (m, 3 H).

Intermediário 18: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-cloroanilina (**I-18**)



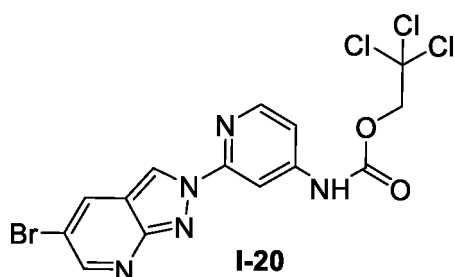
[0149] O intermediário **I-18** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-1** usando 2-cloro-5-nitro-anilina como um material de partida na Etapa B. $M+H = 325,0$.

Intermediário 19: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (**I-19**)



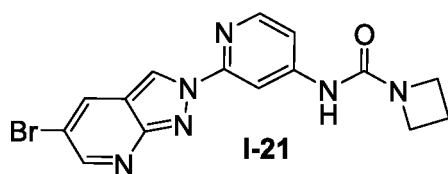
[0150] O intermediário **I-19** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-1** usando 3-nitroanilina como um material de partida na Etapa B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,99 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H), 7,31 (t, *J*=2,08 Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 2 H), 6,61 - 6,72 (m, 1 H), 5,56 (s l, 2 H).

Intermediário 20: (2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetila (**I-20**)



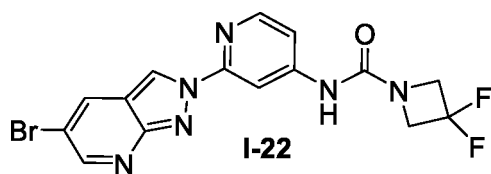
A síntese de **I-20** é descrita no Exemplo 21.

Intermediário 21: 3-(2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)-1,1-dimetilureia (**I-21**)



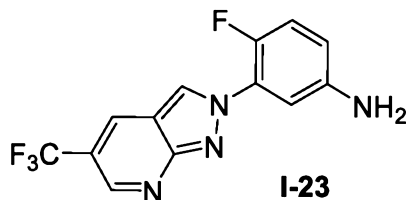
[0151] A síntese de **I-21** é descrita no Exemplo 21.

Intermediário 22: N-(2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (**I-22**)



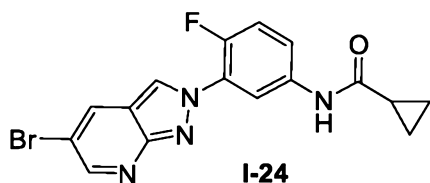
A síntese de **I-22** é descrita no Exemplo 22.

Intermediário 23: 4-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (**I-23**)



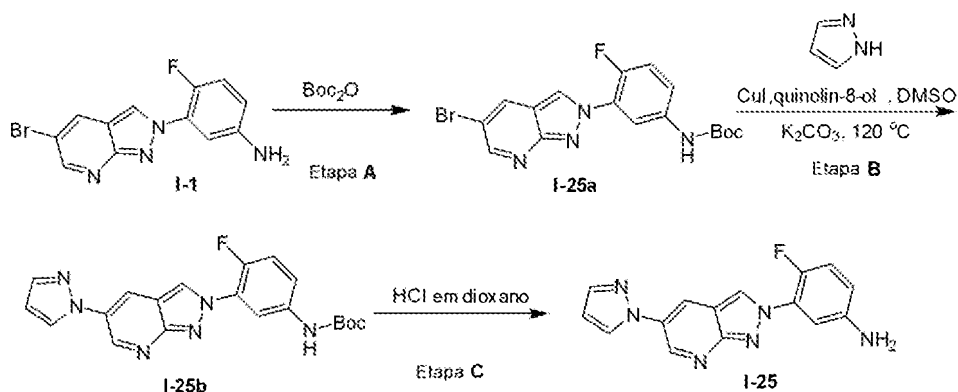
[0152] O intermediário **I-23** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-1** usando 2-fluoro-5-(trifluorometil)nicotinaldeído como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ ppm, 9,06 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 8,98 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 2 H), 6,72 (dt, $J = 8,91, 3,33$ Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H).

Intermediário 24: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (**I-24**)



[0153] O intermediário **I-24** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-7** usando ácido ciclopropanocarboxílico como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J = 7,03, 2,51$ Hz, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,53 (dd, $J = 11,17, 9,16$ Hz, 1 H), 1,72 - 1,83 (m, 1 H), 0,83 (d, $J = 6,15$ Hz, 4 H).

Intermediário 25: 3-(5-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (**I-25**)

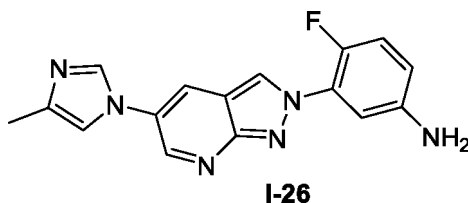


[0154] **Etapa A:** A mistura reacional de **I-1** (10 g, 32,6 mmol, 1 eq) e Boc_2O (21,3 g, 97,7 mmol, 22,4 mL, 3 eq) em THF (100 mL) foi agitada a 76°C durante 12 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi triturado com éter de petróleo (100 mL) para fornecer **I-25a** como um sólido marrom. $M+H = 408,9$.

[0155] **Etapa B:** A mistura reacional de **I-25a** (0,5 g, 1,2 mmol, 1 eq), 1H-pirazol (126 mg, 1,8 mmol, 1,5 eq), CuI (35 mg, 184,5 μmol , 0,15 eq), quinolin-8-ol (27 mg, 184,5 μmol , 31,9 μL , 0,15 eq) e K_2CO_3 (221 mg, 1,6 mmol, 1,3 eq) em DMSO (5 mL) foi agitada a 120°C durante 12 h. A mistura reacional foi despejada em água 20 mL, extraída com DCM (20 mL $\times$ 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer **I-25b** como um sólido preto. $M+H = 395,3$.

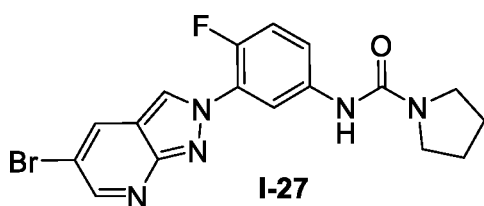
[0156] **Etapa C:** A mistura reacional de **I-25b** (0,4 g, 1,0 mmol, 1 eq) em HCl/dioxano (10 mL) foi agitada a 25°C durante 12 h. A mistura reacional foi concentrada e purificada por HPLC prep (Gemini 150*25 mm*10 μm da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 18% a 48%, 12 min) para fornecer **I-25** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,28 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 8,61 (dd, $J = 10,64, 2,57$ Hz, 2 H), 7,84 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 2 H), 6,66 - 6,75 (m, 1 H), 6,57 - 6,65 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H).

Intermediário 26: 4-fluoro-3-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (**I-26**)



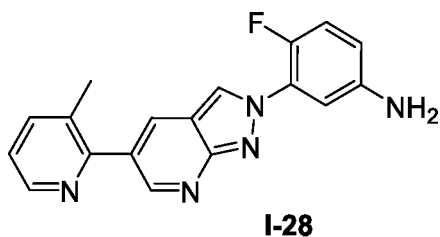
[0157] O intermediário **I-26** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-25** usando 4-metil-1H-imidazol como um material de partida na Etapa B. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,00 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 8,89 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,37 - 8,49 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H), 6,61 - 6,80 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H).

Intermediário 27: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida (**I-27**)



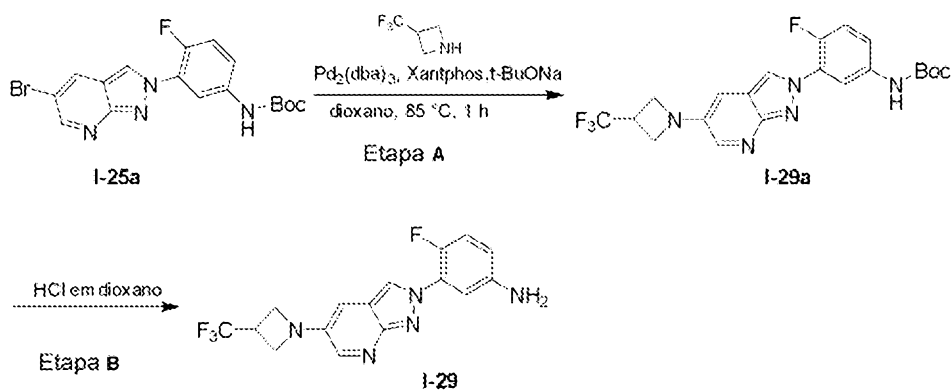
[0158] O intermediário **I-27** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-3** usando pirrolidina como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,89 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,28 (dd, $J=7,03$, 2,51 Hz, 1 H), 7,74 (dt, $J=9,10$, 3,48 Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J=11,29$, 9,29 Hz, 1 H), 3,39 (s l, 4 H), 1,87 (t l, $J=6,40$ Hz, 4 H).

Intermediário 28: 4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina **I-28**



[0159] O intermediário **I-28** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **I-11** usando brometo de (3-metilpiridin-2-il)zinco(II) como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,89 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 2H), 8,56 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 7,7, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,69 (ddd, $J = 9,0, 3,9, 2,8$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

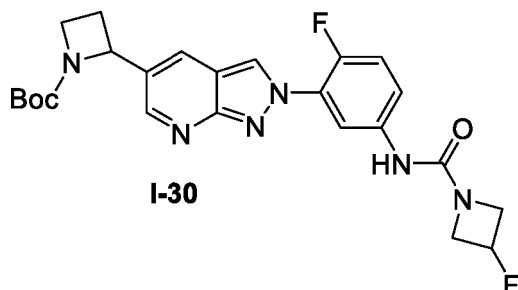
Intermediário 29: 4-fluoro-3-(5-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina **I-29**



[0160] **Etapa A:** Uma mistura de **I-25a** (100 mg, 245,6 μmol , 1 eq), 3-(trifluorometil)azetidina (48 mg, 294,7 μmol , 1,2 eq, HCl), NaOBu-t (2 M, 368,3 μL , 3 eq), XantPhos (28 mg, 49,11 μmol , 0,2 eq) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 24,6 μmol , 0,1 eq) em dioxano (2 mL) foi desgaseificada e depois agitada a 80°C durante 1 hora sob N_2 . A mistura foi interrompida e ajustada para pH = 7 com HOAc 1 M. A mistura foi purificada por cromatografia em sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 1/1) para fornecer **I-29a** como um sólido amarelo. $M+H = 452,3$.

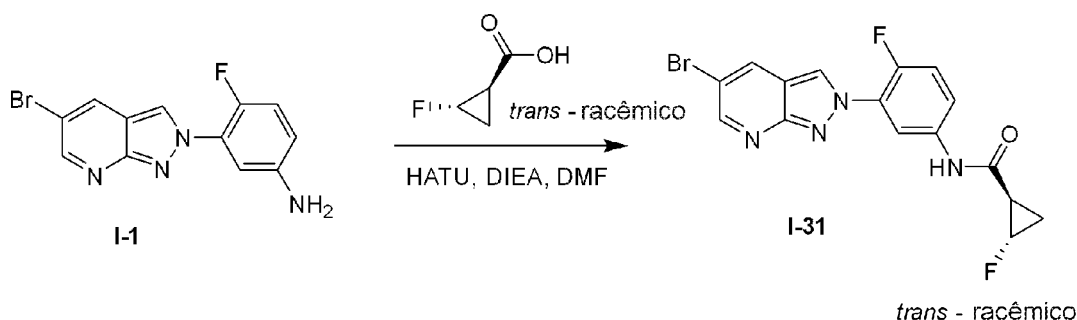
[0161] **Etapa B:** Essa etapa foi realizada de uma maneira similar à etapa C de **I-25** para fornecer **I-29**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,49 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,22 (m, 2 H), 7,02 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 6,63 (dt, $J = 8,74, 3,33$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 2 H), 3,98 (dd, $J = 7,95, 5,38$ Hz, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 1 H).

Intermediário 30: 2-(2-(2-fluoro-5-(3-fluoroazetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (**I-30**)



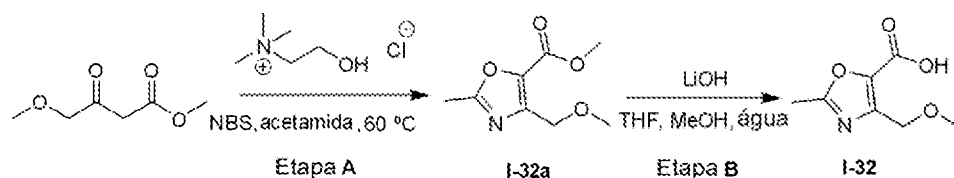
A síntese de **I-30** é descrita no Exemplo 24.

Intermediário 31: trans-N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (**I-31**)



[0162] A uma solução de **I-1** (2,5 g, 8,1 mmol, 1 eq) e ácido trans-2-fluorociclopropanocarboxílico (1,0 g, 9,8 mmol, 1,2 eq) em DMF (20 mL) foram adicionados HATU (3,7 g, 9,8 mmol, 1,2 eq) e DIEA (1,6 g, 12,2 mmol, 2,1 mL, 1,5 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 16 h. A reação foi diluída com acetato de etila (150 mL) e foi lavada com NaHCO₃ saturado (50 mL) e salmoura 100 mL (50 mL * 2), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi triturado em éter terc-butil metílico (20 mL) e coletado por filtração para fornecer **I-31** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 8,91 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,36 (dd, *J*=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 1 H), 7,55 (dd, *J*=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 4,70 - 5,12 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,23 - 2,41 (m, 1 H), 1,46 - 1,66 (m, 1 H).

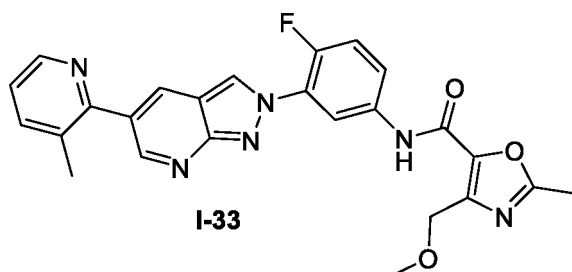
Intermediário 32: ácido 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-carboxílico (**I-32**)



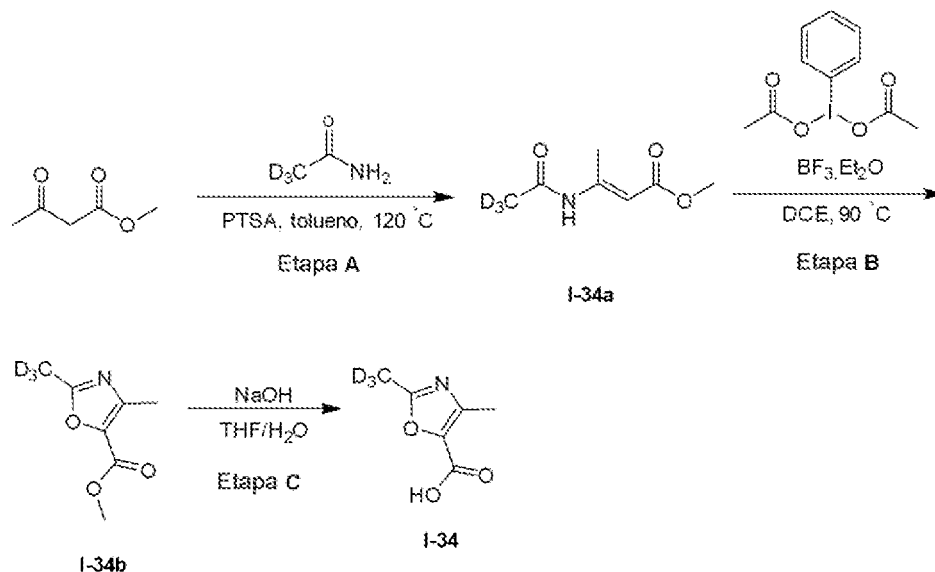
[0163] **Etapa A:** Acetamida (1,7 g, 28,6 mmol, 4 eq) e cloreto de 2-hidróxi-N,N,N-trimetiletan-1-amínio (1 g, 7,2 mmol, 1 eq) foram combinados e aquecidos a 60°C durante 30 min. NBS (2,5 g, 14,3 mmol, 2 eq) e 4-metóxi-3-oxo-butanoato de metila (2,1 g, 14,3 mmol, 2 eq) foram adicionados à reação e aquecidos a 60°C durante 1 h. A mistura reacional foi purificada por TLC prep eluindo com 50% de acetato de etila em éter de petróleo para fornecer **I-32a** como um óleo amarelo claro. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,66 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H).

[0164] **Etapa B:** Uma mistura de **I-32a** (60 mg, 324,01 μmol, 1 eq) e LiOH.H₂O (27,2 mg, 648,0 μmol, 2 eq) em THF (1 mL), MeOH (1 mL) e H₂O (0,5 mL) foi agitada a 25°C durante 16 h sob uma atmosfera de N₂. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para fornecer 60 mg de um sal de lítio de **I-32** como um sólido amarelo.

Intermediário 33: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-carboxamida (**I-33**)



A síntese de **I-33** é descrita no Exemplo 28.

Intermediário 34: ácido 4-metil-2-(metil-d3)oxazol-5-carboxílico (I-34)

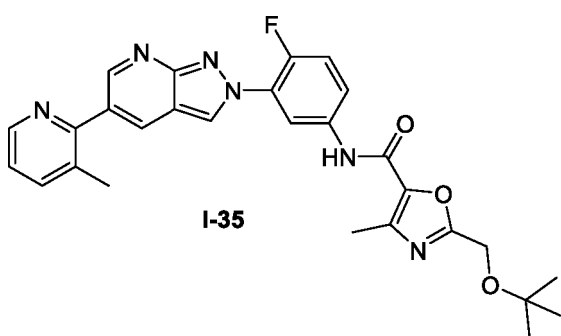
[0165] **Etapa A:** A uma solução de 3-oxobutanoato de metila (900 mg, 7,7 mmol, 833 μ L, 1 eq) em tolueno (15 mL) foram adicionados 2,2,2-trideuterioacetamida (962 mg, 15,5 mmol, 2 eq) e TsOH (13,3 mg, 77,5 μ mol, 0,01 eq). A mistura foi agitada a 120°C durante 12 h. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com éter de petróleo:acetato de etila em um gradiente de 30:1 a 10:1 para fornecer **I-34a** como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (s l, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

[0166] **Etapa B:** A uma solução de **I-34a** (250 mg, 1,6 mmol, 1 eq) em DCE (8 mL) foram adicionados (diacetóxi-iodo)benzeno (654 mg, 2,0 mmol, 1,3 eq) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (443 mg, 3,1 mmol, 385 μ L, 2 eq). A mistura foi agitada a 90°C durante 2 h. A mistura **foi** concentrada sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com éter de petróleo:acetato de etila em um gradiente de 30:1 a 10:1 para fornecer **I-34b** como um sólido branco. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

[0167] **Etapa C:** A uma solução de **I-34b** (100 mg, 632 μ mol, 1 eq) em THF (1 mL) e H_2O (1 mL) foi **adicionada** uma solução aquosa de

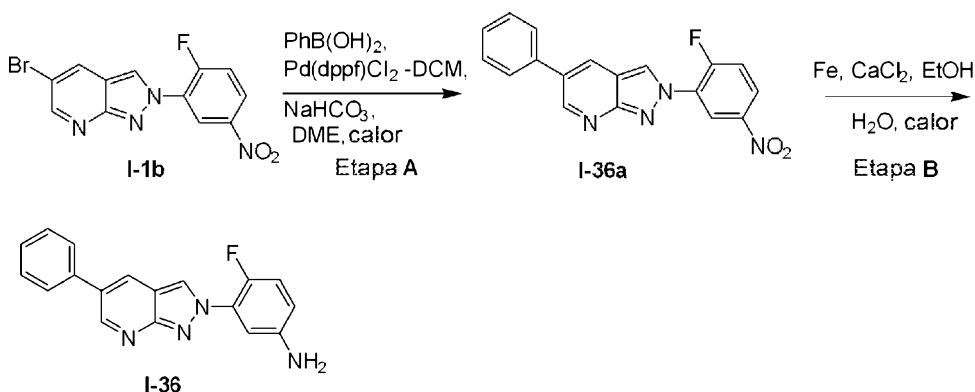
NaOH a 15% (1 mL). A mistura foi agitada a 70°C durante 2 h. O pH foi ajustado para 5 por adição de solução aquosa de HCl (1 M) e um sólido branco se formou. A suspensão foi filtrada e a torta de filtração foi lavada com H₂O (5 mL). A torta de filtração foi seca sob pressão reduzida para fornecer **I-34** como um sólido branco. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,30 (s l, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

Intermediário 35: 2-(terc-butoximetil)-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-metiloxazol-5-carboxamida (**I-35**)



[0168] A síntese de **I-35** é descrita no Exemplo 29.

Intermediário 36: 4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (**I-36**)

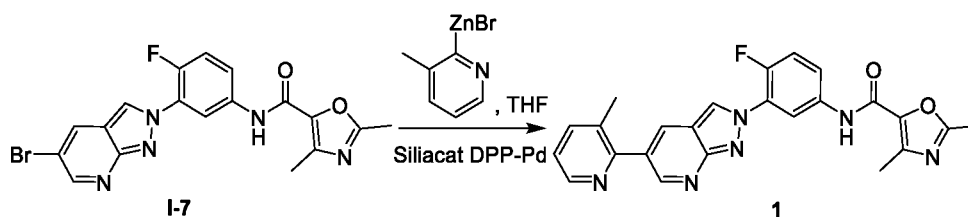


[0169] **Etapa A:** Um tubo vedado de 100 mL contendo **I-1b** (500 mg, 1,483 mmol) e ácido fenilborônico (181 mg, 1,483 mmol) em DME:H₂O (8:2) (15 mL) foi purgado com gás argônio durante 15 min. NaHCO₃ (249 mg, 2,966 mmol) e Pd(dppf)Cl₂.DCM (61 mg, 0,074 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada a 80°C durante 1 h. A mistura **reacional** foi diluída com água, extraída com EtOAc (100 mL X 2). As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas 1x com água (150 mL) e 1x com salmoura (100 mL) e depois secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 25% de EtOAc em n-Hexano para fornecer **I-36a**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,32-9,29 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 4H).; $M+H = 335,2$

[0170] Etapa B: A um frasco contendo **I-36a** (150 mg, 0,449 mmol) em EtOH:H₂O (8:2) (20 mL) foram adicionados pó de ferro (370 mg, 6,730 mmol) e CaCl_2 (995 mg, 8,973 mmol) e a reação foi agitada a 65°C durante 2 h. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc (100 mL X 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 1x com água (100 mL) e 1x com salmoura (100 mL) e depois secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O composto bruto foi purificado por lavagens com n-pentano para fornecer **I-36**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70-7,40 (m, 6H), 7,20-7,00 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H); $M+H = 305,30$.

Exemplo 1: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Composto 1)

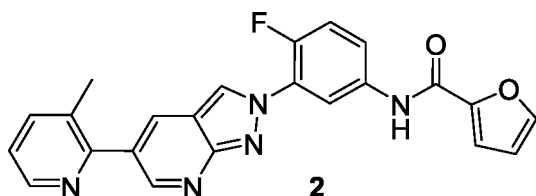


[0171] A uma mistura de **I-7** (30 mg, 0,070 mmol) e Siliacat DPP-Pd 0,25 mmol/g (0,014 g, 3,52 μmol , 0,05 eq) foi adicionado 0,5 mL de THF anidro. A mistura reacional foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e brometo de (3-metilpiridin-2-il)zinco(II) (0,5 M em THF, 0,56 mL, 0,28 mmol, 4 eq) foi adicionado e a reação foi agitada a 65°C ao longo da noite. A reação foi interrompida com 0,2 mL de água e purificada por HPLC prep (coluna Atlantis T3 C18 19*50mm*10 μm da Waters) eluindo

com 20 a 80% de acetonitrila (0,035% de TFA) em **água** (0,05% de TFA) para fornecer o Composto **1**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,90 (dd, $J = 13,2, 2,3$ Hz, 2H), 8,59 – 8,43 (m, 3H), 7,97 – 7,81 (m, 2H), 7,55 – 7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 – 2,45 (m, 6H). Método 1: TR = 2,69 min.; $M+H = 443,1$.

[0172] Os Compostos **16**, **17**, **101**, **102**, **103**, **104**, **105**, **106**, **107** e **108** foram sintetizados **de** acordo com o protocolo descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

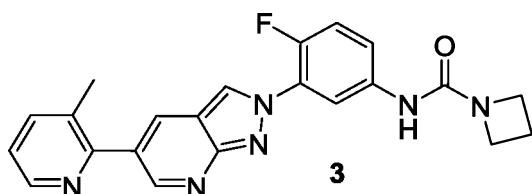
Exemplo 2: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)furan-2-carboxamida (Composto 2)



[0173] O Composto **2** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-8** como um material de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,55 – 8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). Método 2: TR = 0,89 min.; $M+H = 414,3$.

[0174] Os Compostos **54**, **55**, **56**, **57**, **59**, **60**, **61**, **62**, **63** e **64** foram sintetizados de acordo com o **protocolo** descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

Exemplo 3: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 3)

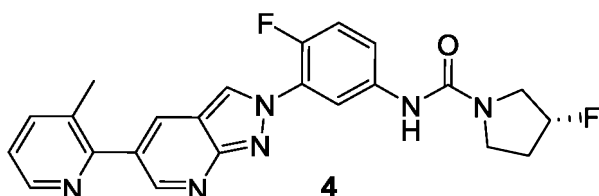


[0175] O Composto **3** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-6** como um material **de** partida. ^1H RMN (400 MHz,

Metanol-d₄) δ 8,89 – 8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41 – 2,26 (m, 2H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 403,3.

[0176] O Composto **99** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando o brometo de zinco(II) **correspondente**.

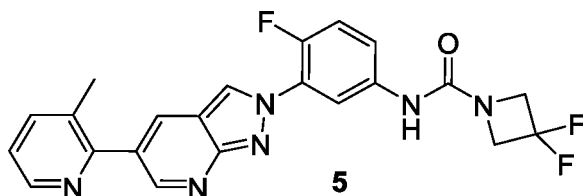
Exemplo 4: (*R*)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (Composto 4)



[0177] O Composto **4** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-5** como um **material** de partida. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,87 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 5,42 – 5,25 (m, 1H), 3,85 – 3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 – 2,19 (m, 2H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 435,3.

[0178] Os Compostos **41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52** e **53** foram sintetizados de **acordo** com o protocolo descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

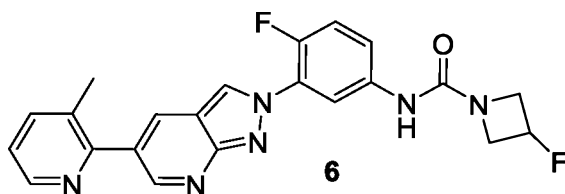
Exemplo 5: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 5)



[0179] O Composto **5** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-3** como um **material** de partida. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,88 (dd, J = 5,4, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H),

8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). Método 2: TR = 0,76 min.; M+H = 439,1.

Exemplo 6: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 6)

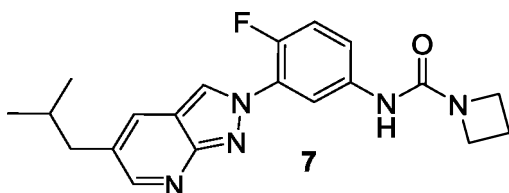


[0180] O Composto **6** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-4** como um **material** de partida. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 16,9, 2,3 Hz, 2H), 8,57 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (dt, J = 57,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,34 (dddd, J = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,04 (dddd, J = 24,9, 10,4, 3,1, 1,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Método 1: TR = 2,39 min.; M+H = 421,1.

[0181] Os Compostos **14**, **15**, **18**, **19**, **20**, **21**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27** e **28** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

[0182] O Composto 318 foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando dimetilzinco.

Exemplo 7: N-(4-fluoro-3-(5-isobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 7)

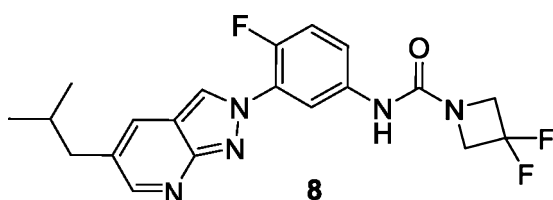


[0183] O Composto **7** foi **preparado** de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-6** e brometo de isobutilzinco(II) como materiais de partida. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H),

8,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19 – 4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41 – 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: TR = 3,11 min.; $M+H = 368,3$.

[0184] Os Compostos **91**, **93**, **94**, **95**, **96**, **97** e **98** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

Exemplo 8: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-isobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 8)



[0185] O Composto **8** foi preparado de uma maneira similar ao Composto **1** utilizando **I-3** e brometo de isobutilzinco(II) como materiais de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H). Método 2: TR = 1,09 min. $M+H = 404,1$.

[0186] Os Compostos **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37** e **38** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os brometos de zinco(II) correspondentes.

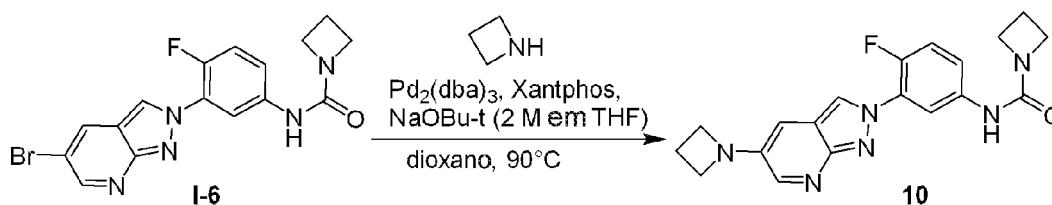
Exemplo 9: N-(3-(5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (Composto 9)

[0188] **Etapla B:** A mistura reacional de **I-13** (60 mg, 134,3 μ mol, 1 eq), 3,3-difluoroazetidina HCl (25 mg, 268,6 μ mol, 2 eq), DIEA (34,6 mg 268,6 μ mol, 46,7 μ L, 2 eq), DMAP (1,6 mg, 13,4 μ mol, 0,1 eq) em DMSO (1 mL) foi agitada a 60°C durante 12 horas e a 70°C por mais 12 horas. A mistura reacional foi purificada com coluna de HPLC prep: Gemini C18 250*50mm*10 μ m da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 25% a 55%, 12 min para fornecer **9** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd,

$J=6,90$, $2,64$ Hz, 1 H), $7,56 - 7,78$ (m, 1 H), $7,45$ (dd, $J=11,42$, $9,16$ Hz, 1 H), $7,15$ (d, $J=3,01$ Hz, 1 H), $4,41$ (t, $J=12,67$ Hz, 4 H), $2,95$ (s, 6 H).
Método 1: TR = $2,84$ min.; $M+H = 391,1$.

[0189] Os Compostos **100**, **124**, **133**, **142**, **143**, **156**, **167**, **170**, **195**, **219**, **220**, **221**, **222**, **223**, **224**, **225**, **226**, **227**, **228**, **229**, **260**, **276**, **319**, **320**, **321**, **322**, **323**, **324**, e **328**, foram sintetizados de acordo com o protocolo **descrito** acima usando os intermediários **I-9**, **I-12**, **I-16**, **I-23**, **I-25** ou **I-26** e a amina correspondente.

Exemplo 10: N-(3-(5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 10)



[0190] Uma mistura de **I-6** (80 mg, 205 μ mol, 1 eq), azetidina ($17,6$ mg, $307,5$ μ mol, $20,7$ μ L, $1,5$ eq), NaOt-Bu (2 M em THF, $307,5$ μ L, 3 eq), XantPhos ($23,7$ mg, 41 μ mol, $0,20$ eq) e $Pd_2(dba)_3$ ($18,8$ mg, $20,5$ μ mol, $0,10$ eq) em dioxano (3 mL) foi desgaseificada com argônio e aquecida a 90°C durante 4 h. A reação foi interrompida com HOAc 1 M e purificada por HPLC prep (coluna: Gemini C18 $250 \times 50\text{mm} \times 10$ μ m da Phenomenex; fase móvel: [água ($0,05\%$ de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 28% a 58% , 12 min) para fornecer **10** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4), δ ppm, $8,42$ (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H), $8,22$ (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), $8,05$ (dd, $J=6,78$, $2,76$ Hz, 1 H), $7,58 - 7,62$ (m, 1 H), $7,30$ (dd, $J = 11,04$, $9,16$ Hz, 1 H), $7,01$ (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), $4,10$ (t, $J = 7,65$ Hz, 4 H), $3,99$ (t, $J = 7,22$ Hz, 4 H), $2,41 - 2,49$ (m, 2 H), $2,27 - 2,35$ (m, 2 H). Método 1: TR = $2,80$ min.; $M+H = 367,1$.

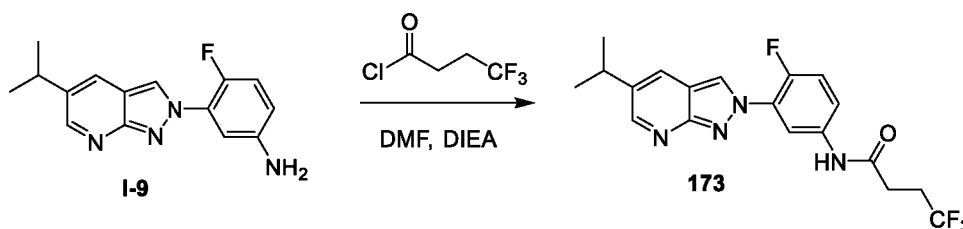
[0191] Os Compostos **40**, **58**, **92**, **122**, **131**, **132**, **134**, **135**, **137**, **141**, **144**, **145**, **147**, **149**, **151**, **155**, **157**, **158**, **161**, **163**, **171**, **172**, **177**, **178**, **179**, **180**, **181**, **183**, **184**, **185**, **186**, **190**, **191**, **192**, **193**, **194**, **197**, **198**,

199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 230, 231, 232, 234, 235, 236 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 263, 266, 272 290, 291, 292, 298, 299, 300, 302, 303, 306, 307, 308, 314, 326, 327, 338 e 339 foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando o intermediário **I-3**, **I-4**, **I-5**, **I-6**, **I-7**, **I-8**, **I-24**, **I-27** ou **I-31** correspondente e as aminas correspondentes.

[0192] O Composto **242** foi isolado adicionalmente ao **241** usando as condições reacionais acima. Similarmente, o Composto **246** foi isolado adicionalmente ao Composto **202** usando as condições reacionais acima.

O Composto **270** foi sintetizado usando o protocolo descrito acima usando Boc-piperidina após o qual o grupo Boc foi removido usando uma razão 0,36:1 de TFA em DCM seguido por neutralização a pH = 7 com Et₃N e depois purificação por HPLC prep (coluna: Synergi C18 150*25*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 3% a 30%, 10 min) para fornecer o Composto **270**.

Exemplo 11: 4,4,4-trifluoro-N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)butanamida (Composto 173)

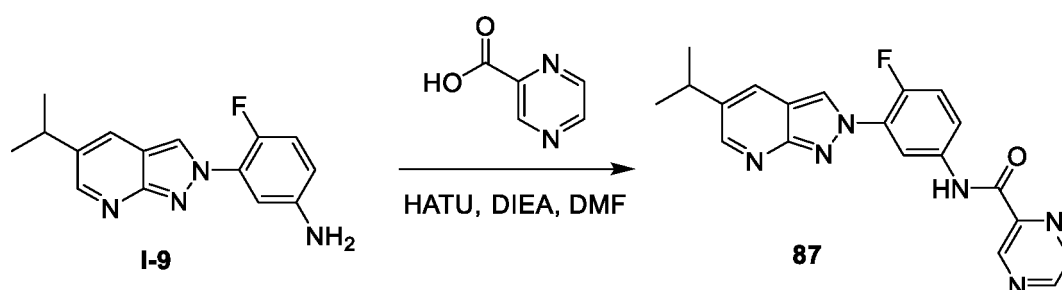


[0193] A uma solução de **I-9** (25 mg, 0,092 mmol) em DMF (1,5 mL) e DIEA (0,040 mL, 0,23 mmol) foi adicionado cloreto de 4,4,4-trifluorobutanoíla (14,9 mg, 0,092 mmol) e a reação foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. A mistura reacional bruta foi purificada diretamente em uma coluna de cromatografia rápida ("flash") C18 de 15 g eluindo com 20 a 90% de acetonitrila em água para fornecer o Composto **173** como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd,

$J = 7,0, 2,7 \text{ Hz, 1H}$), 8,05 (dd, $J = 2,3, 0,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,68 (ddd, $J = 9,1, 4,2, 2,7 \text{ Hz, 1H}$), 7,54 (dd, $J = 11,2, 9,0 \text{ Hz, 1H}$), 3,08 (pd, $J = 6,9, 0,8 \text{ Hz, 1H}$), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 6,9 \text{ Hz, 6H}$). Método 1: TR = 3,19 min.; $M+H = 395,2$.

[0194] O Composto **174** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando o cloroformato correspondente no lugar do cloreto ácido.

Exemplo 12: N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 87)



[0195] Ácido pirazina-2-carboxílico (16,5 mg, 0,13 mmol) foi adicionado a um frasco seguido por **I-9** (30 mg, 0,11 mmol) dissolvido em 0,25 mL de DMF. Uma solução de DIEA (0,058 mL, 0,33 mmol) e HATU (50,6 mg, 0,13 mmol) em 0,25 mL de DMF foi adicionada à reação e a mistura resultante foi agitada ao longo da noite. A reação foi filtrada através de um filtro de seringa de 0,2 micron e o material foi purificado por HPLC prep (coluna Atlantis T3 C18 19*50mm*10 um da Waters) eluindo com 20 a 80% de acetonitrila (0,035% de TFA) em água (0,05% de TFA) para fornecer o Composto **87**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,05 min.; $M+H = 377,3$.

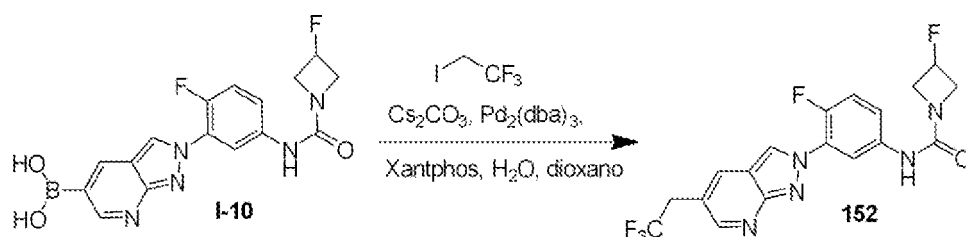
[0196] Os Compostos **65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 196, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 261, 262 e 351** foram sintetizados de

acordo com o protocolo descrito acima usando os ácidos carboxílicos correspondentes.

[0197] Os Compostos **139**, **140**, **153**, **154**, **279**, **330** e **352** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando **I-12**, **I-29** ou **I-36** e os ácidos carboxílicos correspondentes.

[0198] O Composto **278** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando **I-28** e **I-34** como materiais de partida.

Exemplo 13: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 152)



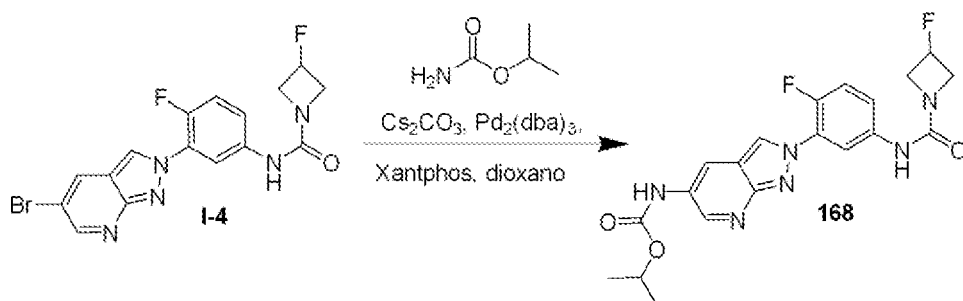
[0199] A uma solução de **I-10** (106 mg, 285,6 μ mol, 1 eq) em dioxano (1 mL) foi adicionado 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano (119,9 mg, 571,10 μ mol, 56,03 μ L, 2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13,1 mg, 14,3 μ mol, 0,05 eq), XantPhos (28,1 mg, 48,5 μ mol, 0,2 eq) e Cs_2CO_3 (372,15 mg, 1,1 mmol, 4 eq) sob uma atmosfera de N_2 . Após 1 min. água (92,6 mg, 5,1 mmol, 92,6 μ L, 18 eq) foi adicionada e a mistura foi agitada a 80°C durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com DCM (30 mL) e a camada orgânica foi lavada com água (10 mL*2), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por TLC prep (SiO_2 , DCM: Metanol = 10:1) e adicionalmente purificado por HPLC prep (coluna: Gemini C18 250*50mm*10 μ m da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 28% a 58%, 12 min) para fornecer o Composto **152** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,95 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=6,90, 2,63$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,29, 9,29$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H),

4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 (q, J=11,71 Hz, 2 H).

Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 412,2.

[0200] Os Compostos **162**, **164**, **166**, **175** e **176** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando o ácido borônico correspondente preparado a partir do intermediário **I-3**, **I-5**, **I-6**, **I-7** ou **I-8** preparado da mesma maneira que **I-10**.

Exemplo 14: (2-(2-fluoro-5-(3-fluoroazetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)cabamato de isopropila (Composto 168)

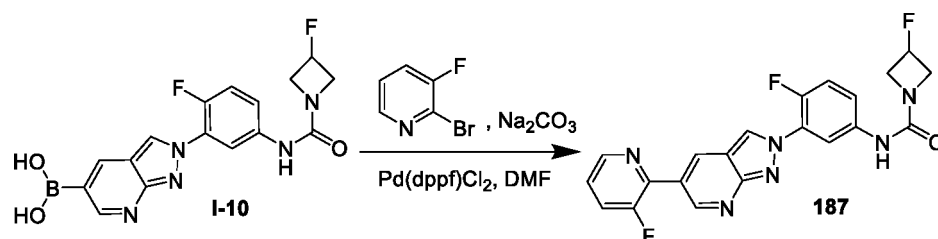


[0201] A uma mistura de **I-4** (120 mg, 294 μ mol, 1 eq), carbamato de isopropila (45,5 mg, 441 μ mol, 1,5 eq) e Cs_2CO_3 (287,3 mg, 881,9 μ mol, 3 eq) em dioxano (3 mL) foram adicionados XantPhos (34,0 mg, 58,8 μ mol, 0,20 eq) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,9 mg, 29,4 μ mol, 0,10 eq) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi aquecida a 90°C e agitada por 4 horas. A mistura foi interrompida por adição de HOAc 1 M e purificada por HPLC prep (coluna: Boston pH-lex 150*25 10 μ m; fase móvel: [água (0,225% de ácido fórmico)-acetonitrila]; % de B: 33% a 63%, 10 min seguida por purificação em coluna: Gemini C18 250*50mm*10 μ m da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 28% a 58%, 12 min). O Composto **168** foi obtido como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4), δ ppm, 8,64 (d l, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,61 (d l, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,44 (s l, 1 H), 8,10 (dd, J = 6,71, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,25 - 5,47 (m, 1 H), 5,01 (dt, J = 12,52, 6,23 Hz, 1 H), 4,32 - 4,43

(m, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,27 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,88 min.; M+H = 431,1.

[0202] Os Compostos **123**, **136**, **138**, **146** e **159** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando o intermediário **I-3**, **I-5**, **I-6**, **I-7** ou **I-8** correspondente.

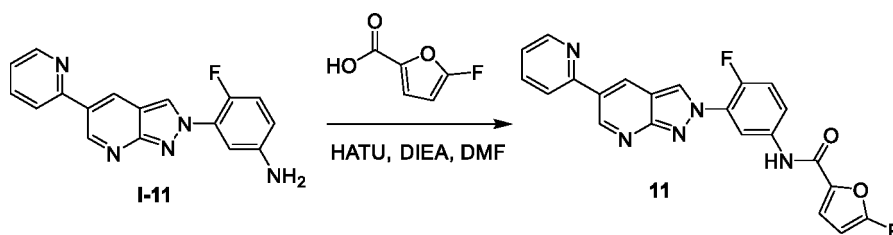
Exemplo 15: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 187)



[0203] A uma solução do intermediário **I-10** (95 mg, 254,6 µmol, 1 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (18,6 mg, 25,5 µmol, 0,1 eq), Na₂CO₃ (81 mg, 763,8 µmol, 3 eq) e 2-bromo-3-fluoropiridina (89,5 mg, 509,2 µmol, 2 eq). A mistura foi agitada a 90°C por 16 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC prep (coluna: Boston Green ODS 150*30 5u; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 35% a 65%, 10 min) para fornecer o Composto **187** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d, J=4,39 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,73, 8,47 Hz, 1 H), 7,72 (dt, J=8,60, 3,48 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 425,1.

[0204] Os Compostos **188**, **294**, **295**, **297**, **301**, **304**, **312**, **325**, **329**, **330** e **335** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os brometos correspondentes.

Exemplo 16: 5-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)furan-2-carboxamida (Composto 11)

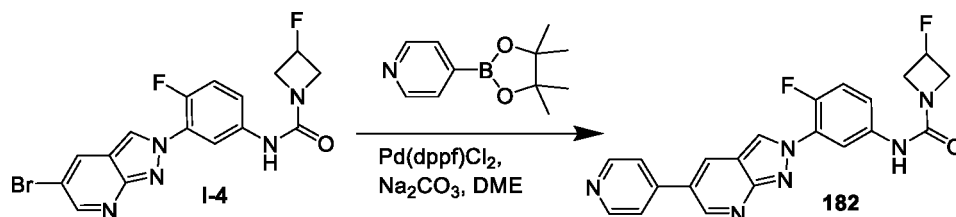


[0205] **I-11** (40 mg, 0,131 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DMF. Ácido 5-fluorofuran-2-carboxílico (25,6 mg, 0,20 mmol), DIEA (0,058 mL, 0,33 mmol) e HATU (50,6 mg, 0,13 mmol) foram adicionados à reação e a mistura resultante foi agitada ao longo da noite. A reação foi diluída com EtOAc e lavada 1x com solução sat. aq de Na_2CO_3 e 1x com água. Os orgânicos foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com 0 a 100% de EtOAc:EtOH 3:1 em heptanos para fornecer o Composto **11**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,06 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,8, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 8,14 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 6,14 (dd, $J = 7,0, 3,7$ Hz, 1H). Método 2: TR = 0,91 min.; $\text{M}+\text{H} = 418,1$.

[0206] Os Compostos **12**, **13**, **206**, **218**, **345**, **346**, **347**, **348** e **349** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando o ácido carboxílico correspondente.

[0207] O Composto **350** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando o ácido carboxílico correspondente e **I-28**.

Exemplo 17: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 182)

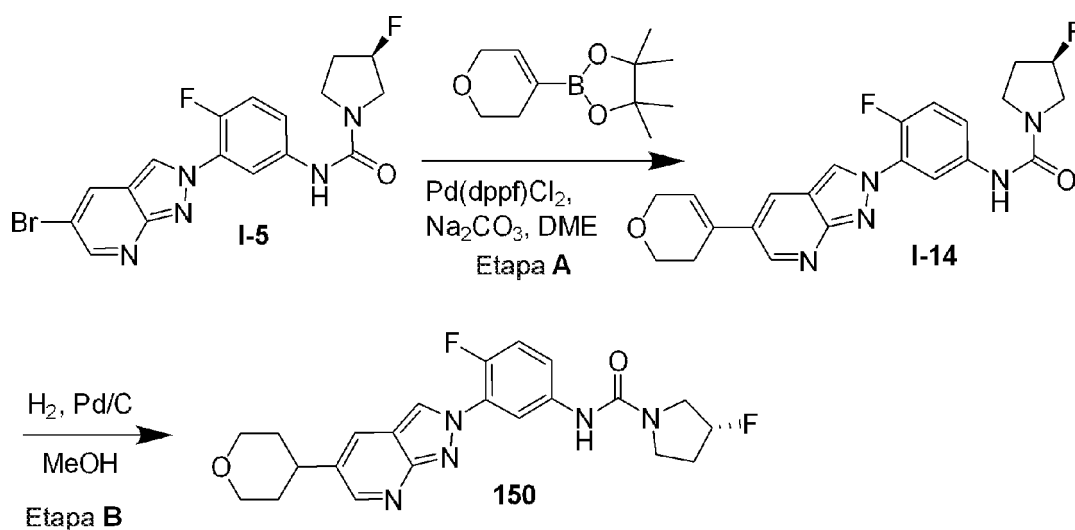


[0208] A uma solução de **I-4** (80 mg, 196 μmol , 1 eq) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (60,3 mg, 294 μmol , 1,5 eq)

em DME (3 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (14,34 mg, 19,6 μmol, 0,1 eq) e Na₂CO₃ (2 M, 294 uL, 3 eq) sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 90°C durante 20 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi diluído com EtOAc (30 mL). A camada orgânica foi lavada com água (10 mL * 2), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Gemini C18 250*50mm*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 18% a 48%, 12 min) para fornecer o Composto **182** como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm, 9,17 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 2 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,27 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,58 min.; M+H = 407,1.

[0209] O Composto **189** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito acima usando o éster borônico correspondente.

Exemplo 18: (R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (Composto 150)



[0210] **Etapa A:** A uma mistura de 2-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65,7 mg, 312,6 μmol, 1,1 eq), **I-**

5 (120 mg, 284,2 μmol , 1 eq) e Na_2CO_3 (2 M, 426,3 μL , 3 eq) em DME (3 mL) e água (0,5 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20,8 mg, 28,4 μmol , 0,1 eq). A mistura foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura foi purificada por TLC prep eluindo com 90% de EtOAc em éter de petróleo para fornecer **I-14** como um sólido branco. $M+H = 426,2$.

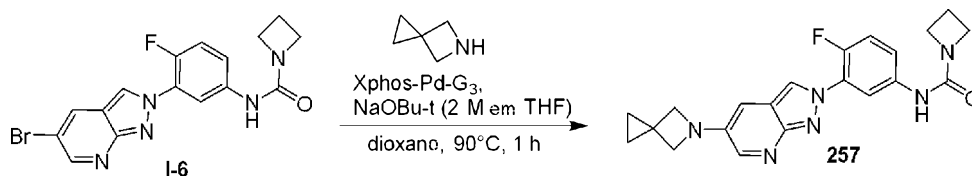
[0211] **Etapla B:** A uma mistura de **I-14** (85 mg, 199,8 μmol , 1 eq) em metanol (10 mL) foi adicionado Pd/C (30 mg, pureza de 10%). A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com H_2 várias vezes. A mistura foi agitada sob H_2 (15 psi) a 10°C durante 1 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 27% a 51%, 10 min) para fornecer o Composto **150** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4), δ ppm, 9,15 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,85 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 6,78, 9,16$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,04, 9,16$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,41 (m, 1 H), 4,11 - 4,14 (m, 2 H), 3,57 - 3,85 (m, 6 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 1,97 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,60 min.; $M+H = 428,2$.

[0212] Os Compostos **148**, **160**, **165**, **169**, **296** e **305** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os intermediários **I-3**, **I-4**, **I-6** ou **I-7** e o ácido borônico ou éster borônico correspondente.

[0213] O Composto **293** foi sintetizado usando o protocolo descrito acima usando **I-4** e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila após o qual o grupo Boc foi removido usando uma razão 1:5 de TFA em DCM seguido por concentração e depois purificação por HPLC prep (coluna: Synergi C18

150*25*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 2% a 22%, 10 min) para fornecer o Composto **293**.

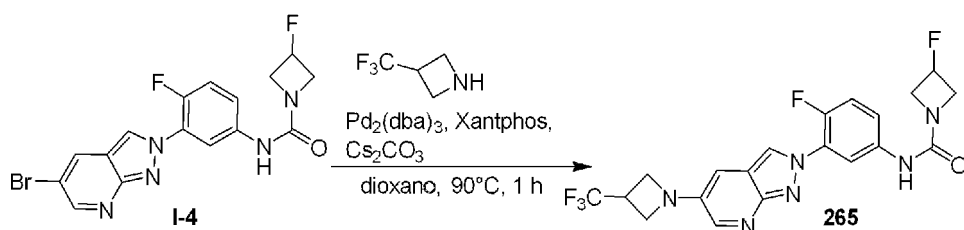
Exemplo 19: N-(3-(5-(5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 257)



[0214] Uma mistura de **I-6** (400 mg, 1,0 mmol, 1 eq), hemioxalato de 5-azaspiro[2.3]hexano (128 mg, 1,0 mmol, 1 eq), NaOBu-t (2 M em THF, 1,5 mL, 3 eq) e Xphos Pd G3 (87 mg, 102,5 µmol, 0,1 eq) em dioxano (10 mL) foi desgaseificada, colocada sob uma atmosfera de argônio e aquecida a 90°C durante 1 hora. A reação foi interrompida por adição de NH₄Cl saturado (40 mL). A mistura resultante foi extraída por diclorometano (30 mL×6) e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 50% de MeOH em DCM seguida por purificação por HPLC prep (coluna: Synergi C18 150*25*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 30% a 60%, 10 min) para fornecer o Composto **257** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,69 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2,63 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J* = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,97 (t, *J* = 7,53 Hz, 4 H), 2,19 (quin, *J* = 7,56 Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,90 min.; M+H = 393,2.

[0215] Os Compostos **233**, **258**, **259** e **337** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os intermediários **I-3**, **I-4**, **I-5** ou **I-27** correspondentes.

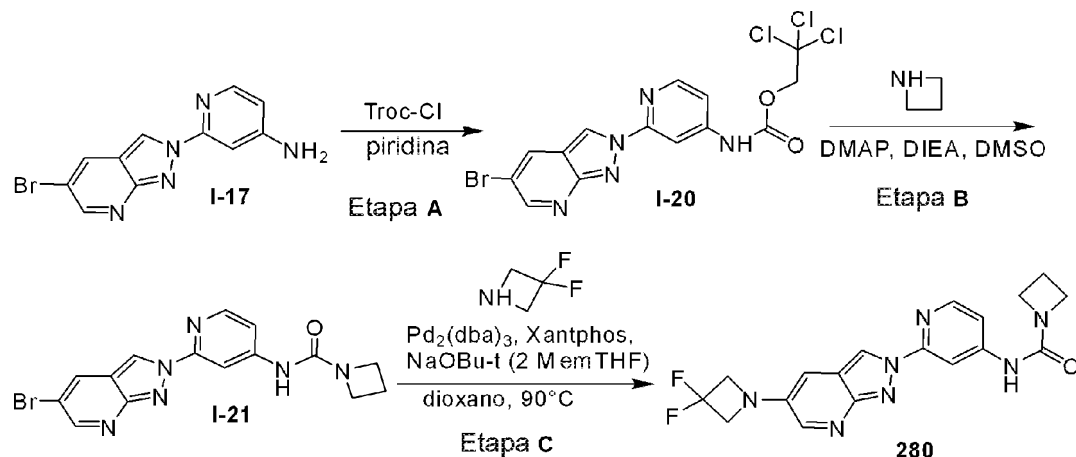
Exemplo 20: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-(trifluorometil)azetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 265)



[0216] Uma mistura de **I-4** (3,5 g, 8,6 mmol, 1 eq), sal HCl de 3-(trifluorometil)azetidina (1,7 g, 10,3 mmol, 1,2 eq), Pd₂(dba)₃ (785 mg, 857,4 µmol, 0,1 eq), XantPhos (992 mg, 1,7 mmol, 0,2 eq) e Cs₂CO₃ (8,4 g, 25,7 mmol, 3 eq) em dioxano (60 mL) foi desgaseificada e depois aquecida a 85°C durante 1,2 h sob uma atmosfera de N₂. A mistura reacional foi interrompida com solução sat de NH₄Cl (400 mL) e extraída com EtOAc (300 mL×2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com MeOH/acetato de etila/DCM = 0:1:1 a 1:5:1 para fornecer um sólido amarelo, que foi adicionalmente purificado por HPLC prep; coluna: Synergi Max-RP 250*80mm*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 30% a 60%, 35 min. O pH da solução foi ajustada para pH = 7 com 20% de NH₃ em H₂O e acetonitrila foi removida sob vácuo a 30°C. O sólido amarelo resultante foi coletado por filtração, lavado com água 100 mL×4 e liofilizado para fornecer o composto **265** como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J* = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 7,34, 4,58 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 2,89 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,18 (t, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 453,1.

[0217] Os Compostos **274** e **275** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os intermediários **I-5** ou **1-6** correspondentes.

Exemplo 21: N-(2-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Composto 280)



[0218] **Etapa A:** A uma solução de **I-17** (2,5 g, 8,6 mmol, 1 eq) em piridina (30 mL) foi adicionado carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetila (3,6 g, 17,2 mmol, 2,3 mL, 2 eq). A mistura foi agitada a 30°C por 22 h. A mistura reacional foi precipitada por adição de água 100 mL, e depois filtrada. A torta de filtração foi lavada com água 50 mL e seca sob pressão reduzida. O precipitado foi então triturado em éter terc-butil metílico (20 mL) e coletado por filtração para fornecer **I-20** como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,08 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,77 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 5,38, 1,71$ Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H).

[0219] **Etapa B:** A uma solução de **I-20** (1,2 g, 2,6 mmol, 1 eq) e cloridrato de azetidina (482 mg, 5,2 mmol, 2 eq) em DMSO (12 mL) foram adicionadas DMAP (31 mg, 257,8 μmol , 0,10 eq) e DIEA (666 mg, 5,2 mmol, 898,0 μL , 2 eq). A mistura foi agitada a 60°C por 144 h. A mistura reacional foi precipitada por adição de água 100 mL e depois filtrada. A torta de filtração foi lavada com água 50 mL, seca sob pressão reduzida para fornecer **I-21** como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,24 (s, 2 H), 8,75 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,62$ Hz, 1 H), 7,73 (dd,

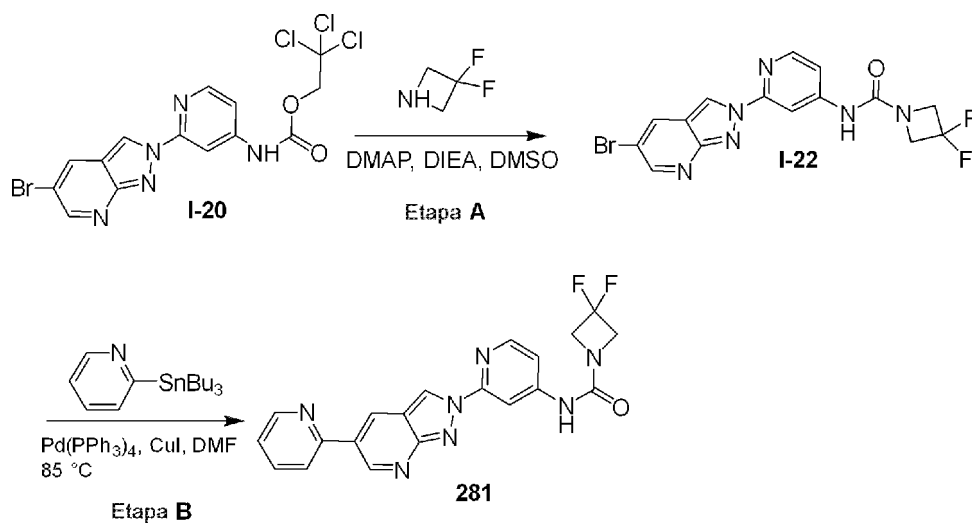
$J = 5,75, 1,83 \text{ Hz, } 1 \text{ H}$), $4,04 \text{ (t l, } J = 7,58 \text{ Hz, } 4 \text{ H)}$, $2,23 \text{ (quin, } J = 7,64 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$.

[0220] **Etapa C:** Uma mistura de **I-21** (180 mg, 482,3 μmol , 1 eq), 3,3-difluoroazetidina (125 mg, 964,6 μmol , 2 eq, HCl), XantPhos (56 mg, 96,5 μmol , 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44 mg, 48,2 μmol , 0,10 eq) e NaOBu-t (2 M, 964,6 μL , 4 eq) em dioxano (3 mL) foi agitada a 90°C durante 16 h sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com 10 a 100% de éter de petróleo em acetato de etila para fornecer 65 mg de um resíduo. O resíduo foi triturado em MeOH (3 mL) e o sólido coletado por filtração para fornecer o Composto **280** como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (d, $J=1,76 \text{ Hz}$, 1 H), 8,36 (d, $J=2,76 \text{ Hz}$, 1 H), 8,31 (d, $J=5,77 \text{ Hz}$, 1 H), 7,67 (dd, $J=5,52, 2,01 \text{ Hz}$, 1 H), 7,14 (d, $J=2,76 \text{ Hz}$, 1 H), 4,42 (t, $J=12,17 \text{ Hz}$, 4 H), 4,04 (t, $J=7,53 \text{ Hz}$, 4 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 386,0.

[0221] Os Compostos **282**, **284**, **286**, **287** e **343** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando os intermediários **I-17**, **I-18** ou **I-19** e as aminas correspondentes.

[0222] O Composto **340** foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito na Etapa A e na Etapa B usando (R)-3-fluoropirrolidina.

Exemplo 22: 3,3-difluoro-N-(2-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Composto 281)



[0223] **Etapa A:** A uma solução de **I-20** (800 mg, 1,7 mmol, 1 eq) e sal HCl de 3,3-difluoroazetidina (445 mg, 3,4 mmol, 2 eq) em DMSO (10 mL) foram adicionadas DMAP (21 mg, 171,8 μmol , 0,1 eq) e DIEA (444 mg, 3,4 mmol, 598,7 μL , 2 eq). A mistura foi agitada a 60°C por 320 h. A mistura reacional foi precipitada por adição de água (100 mL) e depois filtrada. A torta de filtração foi lavada com água 50 mL, seca sob pressão reduzida para fornecer **I-22** como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (s, 1 H), 9,23 - 9,27 (m, 1 H), 8,75 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H), 8,47 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J = 5,62$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 5,62, 1,96$ Hz, 1 H), 4,48 (t, $J = 12,72$ Hz, 4 H).

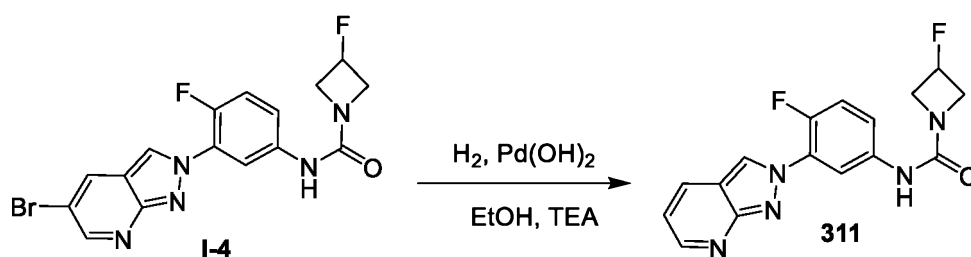
[0224] **Etapa B:** A uma solução de **I-22** (460 mg, 1,12 mmol, 1 eq) e tributil(2-piridil)estano (497 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq) em DMF (10 mL) foram adicionados $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (130 mg, 112,4 μmol , 0,1 eq) e CuI (21 mg, 112,4 μmol , 0,1 eq). A mistura foi agitada a 85°C por 16 h sob uma atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi purificado por sílica eluindo com 10 a 100% de éter de petróleo em acetato de etila para fornecer um sólido que foi triturado em DCM (3 mL). O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer o Composto **281** como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,70 (s, 1 H), 9,47 (d,

$J=2,20$ Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,71 - 8,77 (m, 1 H), 8,49 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H), 7,96 (td, $J=7,76$, 1,83 Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=5,62$, 1,96 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 4,49 (t, $J=12,72$ Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,81 min.; M+H = 408,0.

[0225] Os Compostos **283**, **285**, **309**, **310**, **313**, **315**, **317**, **341**, **342**, e **344** foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito acima usando o intermediário **I-1**, **I-17**, **I-18** ou **I-19** e a amina correspondente e organoestanho correspondente.

[0226] Os Compostos **256**, **332**, **333**, e **336** foram sintetizados de acordo com o protocolo na Etapa B usando **I-24**, **I-27** ou **I-31** e os organoestanhos correspondentes.

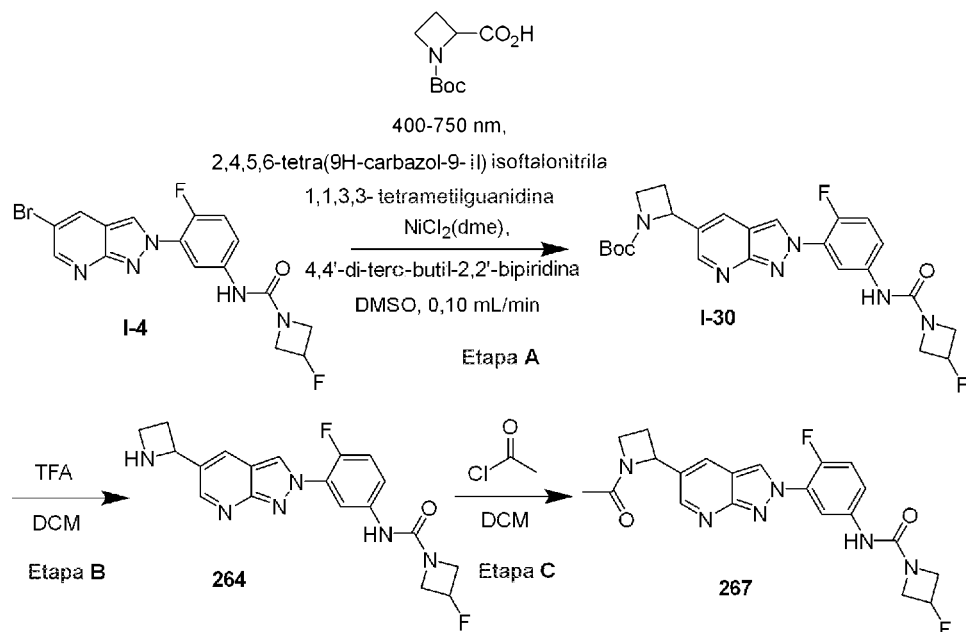
Exemplo 23: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 311)



[0227] A uma solução de **I-4** (100 mg, 245 μ mol, 1 eq) em EtOH (2 mL) foram adicionados TEA (25 mg, 245 μ mol, 34,1 μ L, 1 eq) e Pd(OH)₂/C (34 mg, 24,5 μ mol, 10% de pureza, 0,1 eq) sob atmosfera de N₂. A suspensão foi desgaseificada e purgada com H₂ 3 vezes. A mistura foi agitada sob H₂ (15 psi) a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Luna C18 150*25*5 μ m; fase móvel: [água (0,225% de FA)-acetonitrila]; % de B: 17% a 44%, 10 min) e liofilizado para fornecer o Composto **311** como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H), 8,25 (dd, $J=7,03$, 2,51 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,20 (dd, $J=8,41$,

4,14 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 330,1.

Exemplo 24: N-(3-(5-(1-acetilazetidina-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida (Composto 267)



[0228] **Etapa A:** Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico (394 mg, 2 mmol), **I-4** (400 mg, 1 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (226 mg, 1,96 mmol), NiCl₂(dme) (22 mg, 0,1 mmol), 4,4'-di-terc-butyl-2,2'-bipiridina (26 mg, 0,1 mol) e 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-yl)isofthalonitrila (23 mg, 0,03 mmol) foram dissolvidos em DMSO (9,8 mL) mediante aquecimento e sonicação. A solução foi bombeada (0,10 mL/min) através de um fotorreator (volume do reator – 0,9 mL; tubos de PFA 0,04" DI, 0,0625" DI; área irradiada 20 cm²; 1 cm de distância até a placa de LED; LED de 400 a 750 nm; 8800 lm de luminosidade) e coletada em um frasco. A reação foi purificada por cromatografia rápida ("flash") C18 eluindo com 15 a 85% de acetonitrila em água e concentrada. O material foi adicionalmente purificado por cromatografia em sílica eluindo com 40 a 100% de EtOAc em heptano para fornecer **I-30**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,8 Hz, 1H),

7,48 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 5,48 - 5,30 (m, 1H), 4,32 (dddd, J = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 6H), 1,27 (s, 9H).

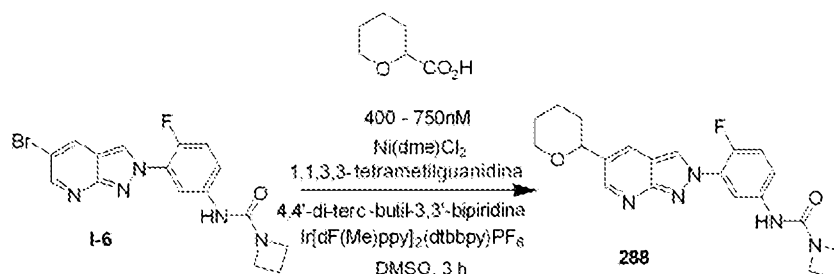
[0229] **Etapla B: I-30** (83 mg, 0,171 mmol) foi dissolvido em DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A reação foi agitada durante 3 h e concentrada, dissolvida em MeOH e purificada por cromatografia rápida ("flash") C18 eluindo com 5 a 40% de acetonitrila em água. Liofilização forneceu o Composto **264** como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 - 8,96 (m, 2H), 8,84 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dt, J = 57,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, J = 11,7, 8,7, 4,4 Hz, 1H). Método 1: TR = 1,69 min.; M+H = 385,2.

[0230] **Etapla C:** o Composto **264** (20 mg, 0,052 mmol) foi dissolvido em DCM (Volume: 1 mL) e DIEA (0,027 mL, 0,16 mmol) e cloreto de acetila (5,55 µl, 0,078 mmol) foram adicionados e agitados durante 60 h. A reação foi purificada por SFC em coluna PPU 250 x 21,2 mm da Princeton eluindo com 20 a 60% de MeOH em CO₂ líquido para fornecer o Composto **267**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,86 (dd, J = 3,4, 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 8,17 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 8,13 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 7,66 (dddd, J = 8,8, 4,3, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 10,9, 9,1, 3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,4, 0,8 Hz, 0,5H), 7,18 (dd, J = 4,5, 0,9 Hz, 0,5H), 5,93 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 0,5H), 5,73 (dd, J = 9,3, 6,1 Hz, 0,5H), 5,37 (dt, J = 57,1, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, J = 10,3, 3,2, 1,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H). Método 2: TR = 0,66 min.; M+H = 427,2.

[0231] O Composto **247** foi sintetizado de acordo com o protocolo acima na Etapa A usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico

como um material de partida.

Exemplo 25: N-(4-fluoro-3-(5-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 288)

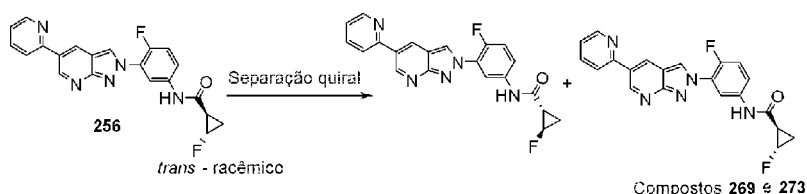


[0232] **I-6** (30 mg, 0,077 mmol), complexo de éter dimetil etilenoglicólico e cloreto de níquel(II) (1,7 mg, 7,8 μ mol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (53 mg, 0,46 mmol), 4,4'-di-terc-butil-3,3'-bipiridina (2,1 mg, 7,7 μ mol), ácido tetra-hidro-2H-piran-2-carboxílico (60 mg, 0,46 mmol) e hexafluorofosfato de [4,4'-bis(terc-butil)-2,2'-bipiridina]bis[3,5-difluoro-2-[5-metil-2-piridinil]fenil]irídio(III) (3,90 mg, 3,84 μ mol) foram dissolvidos em DMSO (769 μ L) mediante aquecimento e sonicação. A solução foi adicionada a um poço de 0,3 mL de uma placa de 96 poços de Teflon e irradiada durante 3 horas (área irradiada 20 cm²; 10 cm de distância até a placa de LED; LED de 400 a 750 nm; 7600 lm de luminosidade). A solução resultante foi purificada por HPLC prep (coluna Atlantis T3 C18 19*50mm*10 μ m da Waters) eluindo com acetonitrila (0,035% de TFA) em água (0,05% de TFA) para fornecer o Composto **288**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 4,92 (ddt, J = 2,7, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 3,74 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,57 (m, 4H). Método 2: TR = 0,89 min.; M+H = 396,0.

[0233] O Composto **289** foi sintetizado de acordo com o protocolo

acima na usando ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico como um material de partida.

Exemplo 26A e B: (1*S*,2*R*)-2-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida ou (1*R*,2*S*)-2-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (Compostos 269 e 273)



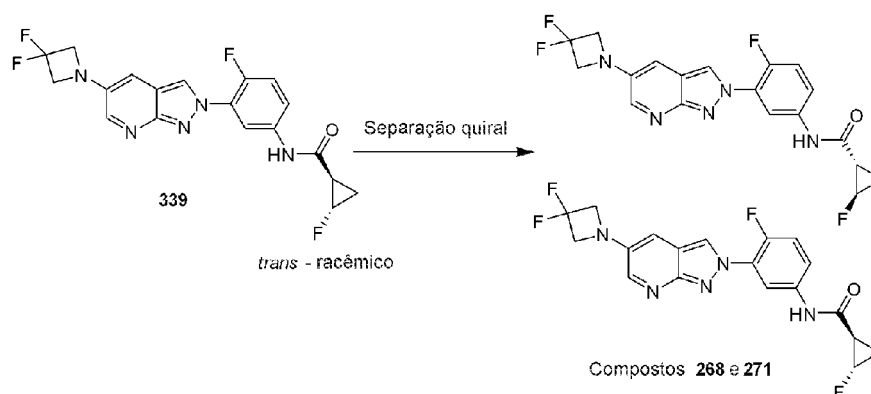
[0234] O Composto **256** (170 mg) foi separado por SFC (coluna: CHIRALCEL® OJ-H (250mm*25 mm, 10 um); fase móvel: [CO₂ – MeOH (0,1% de NH₃H₂O]; % de B: 50%) para fornecer o Composto **269** (pico 1, TR = 5,42 min) como um sólido amarelo e o Composto **273** (pico 2, TR = 6,75 min) como um sólido quase branco.

[0235] **269 (pico 1):** TR de SFC: 5,42 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,14 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J=6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,75, 1,69 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,22, 5,21 Hz, 1 H), 4,78 - 5,06 (m, 1 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,80 min.; M+H = 392,2.

[0236] **273 (pico 2):** TR de SFC: 6,75 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,79, 1,77 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J=8,47, 3,53 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=11,00, 9,17 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,80 - 5,05 (m, 1 H), 2,25 - 2,34 (m,

1 H), 1,48 - 1,67 (m, 1 H), 1,28 (dq, J=13,13, 6,67 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 392,2.

Exemplo 27A e B: (1S,2R)-N-(3-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida ou (1R,2S)-N-(3-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (Compostos 268 e 271)



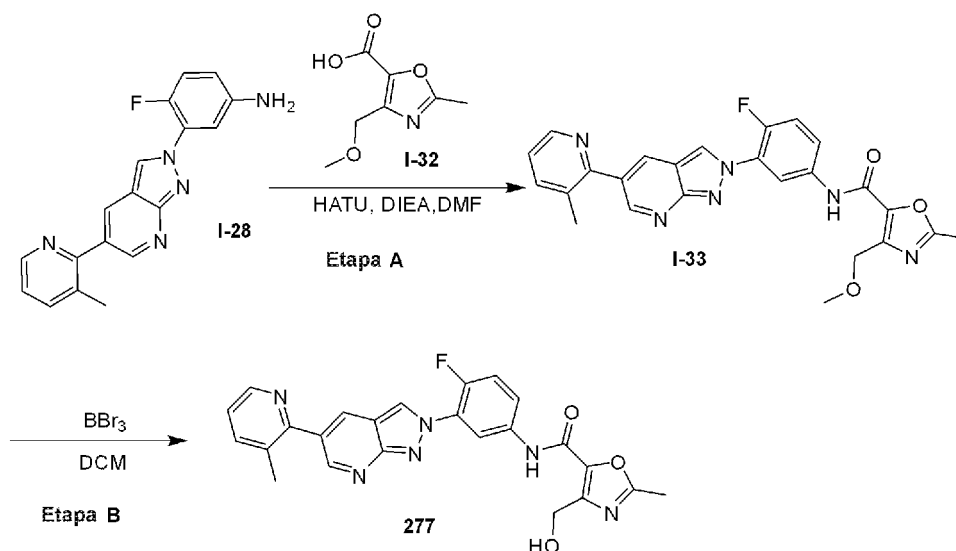
[0237] O Composto **339** (130 mg) foi separado por SFC (coluna: CHIRALCEL® OD-H (250mm*25 mm, 10 um); fase móvel: [CO₂ – MeOH (0,1% de NH₃H₂O)]; % de B: 50%) para fornecer o Composto **271** (pico 1, TR = 4,58 min) como um sólido amarelo e o Composto **268** (pico 2, TR = 8,01 min) como um sólido amarelo.

[0238] **268 (pico 2):** TR de SFC: 8,01 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,80 - 5,03 (m, 1 H), 4,41 (t, J=12,29 Hz, 4 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,67 (m, 1 H), 1,27 (dd, J=13,27, 6,54 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 406,0.

[0239] **271 (pico 1):** TR de SFC: 4,58 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,20 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,85 - 5,08 (m, 1 H), 4,47 (t,

$J=12,23$ Hz, 4 H), 2,27 - 2,39 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 1 H), 1,33 (dq, $J=13,11$, 6,43 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,89 min.; $M+H = 406,0$.

Exemplo 28: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-carboxamida (Composto 277)

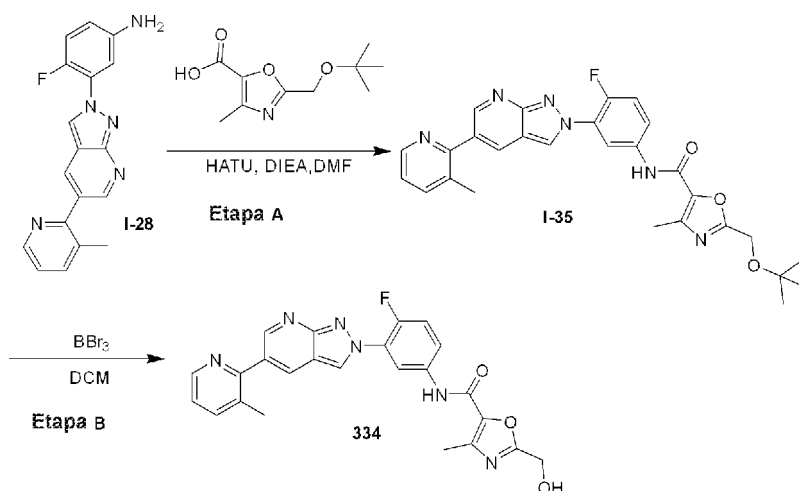


[0240] **Etapa A:** O intermediário **I-33** foi preparado de uma maneira similar ao **Exemplo 12** usando **I-28** e **I-32** como materiais de partida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 9,04 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 8,95 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,60 - 8,66 (m, 2 H), 8,55 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 2 H), 7,62 (dd, $J=11,00$, 9,29 Hz, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H). $M+H = 473,0$.

[0241] **Etapa B:** A uma solução de **I-33** (15 mg, 28,9 μmol , 1 eq, FA) em DCM (1 mL) foram adicionados gota a gota BBr_3 (14,5 mg, 57,9 μmol , 5,6 μL , 2 eq) em DCM (0,5 mL) a -78°C . A mistura foi agitada a 20°C por 18 h sob uma atmosfera de N_2 . NaHCO_3 saturado (3 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Gemini 150*25 mm*10 μm da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 30% a 60%, 12 min) e liofilizado para fornecer o Composto **277** como um sólido branco. ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,00 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 2 H), 8,51 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 7,81 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,46, 4,77$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,50 min.; M+H = 459,0.

Exemplo 29: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)-4-metiloxazol-5-carboxamida (Composto 334)

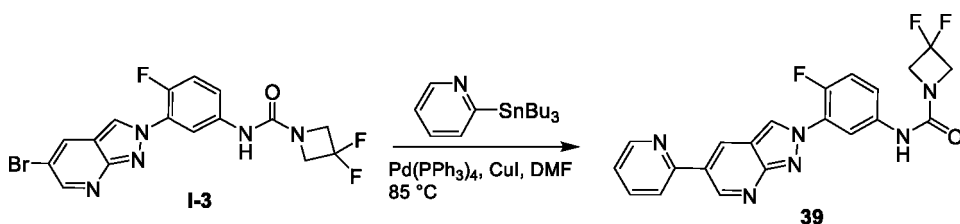


[0242] **Etapa A:** O intermediário **I-35** foi preparado de uma maneira similar ao **Exemplo 12** usando **I-28** e ácido 2-(terc-butoximetil)-4-metiloxazol-5-carboxílico como materiais de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,55 - 10,67 (m, 1 H) 9,00 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H) 8,91 - 8,97 (m, 1 H) 8,54 - 8,65 (m, 2 H) 8,47 - 8,53 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,80 (dd, $J=7,70, 0,86$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,37 (dd, $J=7,70, 4,77$ Hz, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 1,24 (s, 9 H).

[0243] **Etapa B:** A uma solução de **I-35** (70 mg, 136,04 μ mol, 1 eq) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (0,5 mL, 6,75 mmol, 49,6 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O pH foi ajustado para 7 com TEA. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Gemini

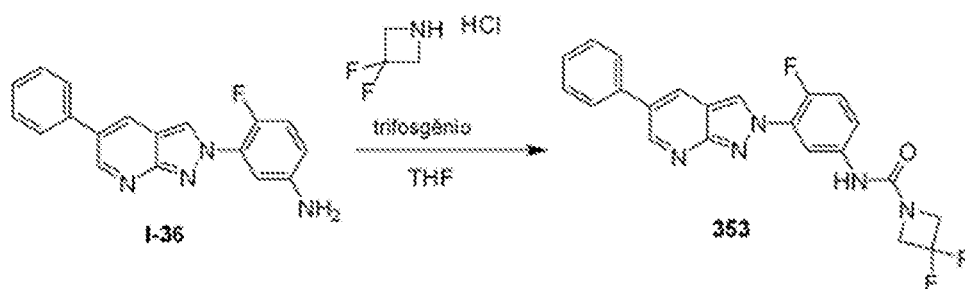
150*25 mm*10 um da Phenomenex; fase móvel: [água (0,05% de hidróxido de amônia v/v)-acetonitrila]; % de B: 20% a 50%, 12 min) e liofilizado para fornecer o Composto **334** como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 10,63 (s, 1 H), 9,00 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,94 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,62 (dd, $J=7,09, 2,45$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J=3,67$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 7,81 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J=11,00, 9,05$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,70, 4,77$ Hz, 1 H), 5,83 (t, $J=5,99$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J=6,11$ Hz, 2 H), 2,45 (s, 6 H). Método 1: TR = 2,57 min.; M+H = 459,0.

Exemplo 30: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 39)



[0244] A uma solução de **I-3** (3,00 g, 7,04 mmol, 1 eq) e tributil(2-piridil)estanano (3,4 g, 9,1 mmol, 1,3 eq) em DMF (40 mL) foram adicionados $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (813 mg, 703,9 μmol , 0,1 eq) e CuI (134 mg, 703,9 μmol , 0,1 eq) sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a 85°C por 2 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila = 2:1 a 0:1 para fornecer o Composto **39** como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,00 – 8,93 (m, 2H), 8,79 – 8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 1H), 8,19 – 8,14 (m, 2H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 4,44 (td, $J = 12,3, 3,0$ Hz, 4H). Método 2: TR = 0,99 min.; M+H = 425,0.

Exemplo 31: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Composto 353)

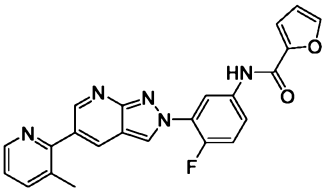
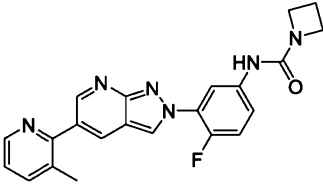
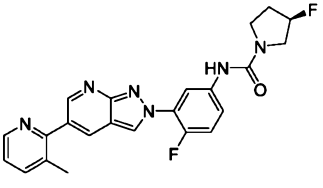
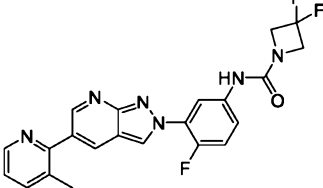
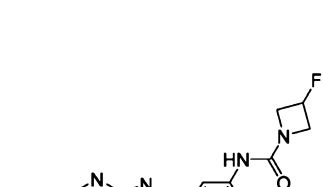
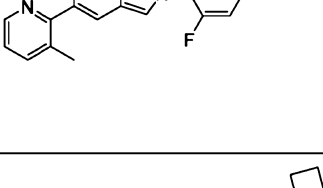
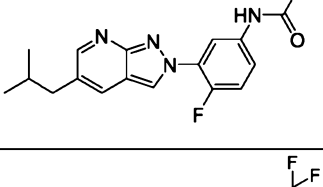


[0245] A uma solução agitada de trifosgênio (23 mg, 0,079 mmol) em THF anidro (1 mL) foi adicionado I-36 (40 mg, 0,131 mmol) em THF anidro (2 mL) a -5°C a 0°C e agitou-se à TA durante 10 min. Cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (34 mg, 0,263 mmol) e DIEA (51 mg, 0,394 mmol) em THF anidro (2 mL) foram adicionados gota a gota a 0°C e a reação foi agitada à TA durante 1 h. A mistura reacional foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (50 mL X 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL), salmoura (10 mL) e secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 50% de EtOAc em n-Hexano para fornecer o Composto 353 como um sólido quase branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 9,25 (s, 1H), 9,06-9,05 (d, J=2,8, 1H), 8,96-8,95 (d, J=2,0, 1H), 8,52-8,51 (d, J=2,4, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,80-7,78 (d, J=7,2, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,44-4,38 (t, J=16,4, 4H).

[0246] A Tabela 2 mostra os compostos preparados de acordo com os Exemplos acima.

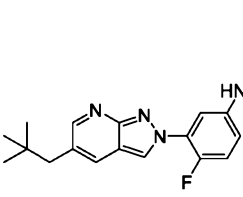
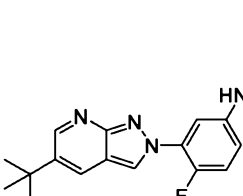
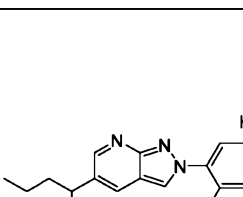
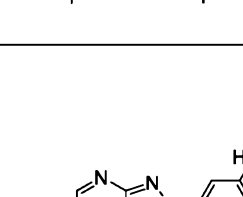
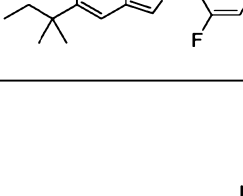
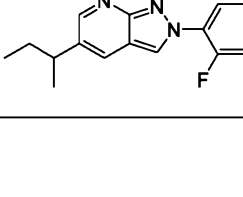
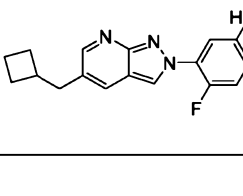
Tabela 2

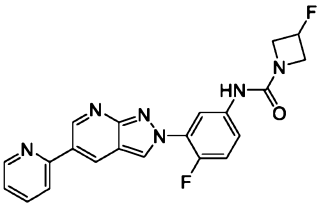
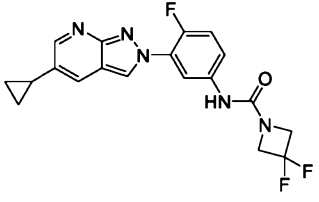
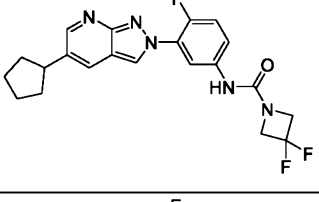
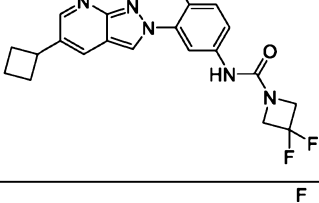
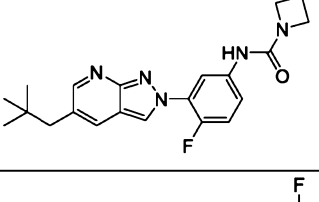
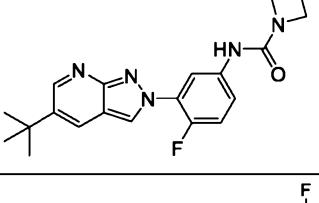
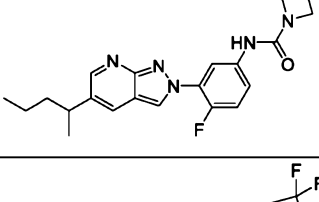
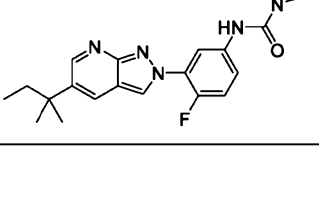
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
1		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,90 (dd, J = 13,2, 2,3 Hz, 2H), 8,59 – 8,43 (m, 3H), 7,97 – 7,81 (m, 2H), 7,55 – 7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 – 2,45 (m, 6H). Método 1: TR = 2,69 min.; M+H = 443,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
2		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). Método 2: TR = 0,89 min.; M+H = 414,3
3		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,89 - 8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,26 (m, 2H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 403,3
4		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,87 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,85 - 3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 - 2,19 (m, 2H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 435,3
5		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,88 (dd, J = 5,4, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). Método 2: TR = 0,76 min.; M+H = 439,1
6		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 16,9, 2,3 Hz, 2H), 8,57 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (dtt, J = 57,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,34 (dddd, J = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,04 (dddd, J = 24,9, 10,4, 3,1, 1,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Método 1: TR = 2,39 min.; M+H = 421,1
7		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: TR = 3,11 min.; M+H = 368,3
8		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H). Método 2: TR = 1,09 min. M+H = 404,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
9		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,18 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =3,01 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> =11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> =3,01 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,67 Hz, 4 H), 2,95 (s, 6 H). Método 1: TR = 2,84 min.; M+H = 391,1
10		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,05 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 11,04, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 4,10 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 7,22 Hz, 4 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,80 min.; M+H = 367,1
11		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,96 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 7,0, 3,7 Hz, 1H). Método 2: TR = 0,91 min.; M+H = 418,1
12		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 0,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 4H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 374,1
13		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,26 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,91 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 2,04 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 1H), 0,37 - 0,22 (m, 2H), 0,01 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 2H). Método 1: TR = 2,80 min.; M+H = 388,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
14		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: TR = 3,15 min.; M+H = 386,1
15		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,61 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,88 - 0,77 (m, 2H). Método 1: TR = 2,79 min.; M+H = 370,1
16		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). Método 1: TR = 3,21 min.; M+H = 408,1
17		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,87 - 0,79 (m, 2H). Método 1: TR = 3,03 min.; M+H = 392,1
18		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H). Método 1: TR = 3,03 min.; M+H = 398,1
19		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,75 - 8,47 (m, 2H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,01 (m, 1H), 5,47 - 5,26 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 2,10 - 1,31 (m, 10H), 0,96 - 0,83 (m, 1H). Método 1: TR = 2,99 min.; M+H = 412,1
20		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,57 (m, 1H). Método 1: TR = 2,92 min.; M+H = 384,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
21		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 1: TR = 2,62 min.; M+H = 400,2
22		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 – 8,54 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). Método 1: TR = 2,72 min.; M+H = 386,1
23		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,76 – 8,57 (m, 2H), 8,16 – 8,06 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 1,87 – 1,57 (m, 3H), 1,46 – 1,33 (m, 3H), 0,98 – 0,67 (m, 4H). Método 1: TR = 3,13 min.; M+H = 400,1
24		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,55 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,33 - 5,18 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 400,1
25		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 - 8,63 (m, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 1,90 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,30 (m, 3H), 1,03 - 0,81 (m, 3H), 0,77 (m, 1H). Método 1: TR = 2,78 min.; M+H = 386,1
26		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,66 (m, 4H), 0,91 (m, 1H). Método 1: TR = 3,10 min.; M+H = 398,1
27		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,04 - 0,85 (m, 6H), 0,76 (m, 1H). Método 1: TR = 3,18 min.; M+H = 400,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
28		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 2H). Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 407,1
29		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,53 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 4,32 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). Método 2: TR = 1,10 min.; M+H = 388,1
30		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 1,97 - 1,49 (m, 6H), 0,90 (m, 2H). Método 2: TR = 1,09 min.; M+H = 416,1
31		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,32 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,27 - 1,98 (m, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H). Método 1: TR = 3,16 min.; M+H = 402,1
32		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 4,43 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 4H), 2,69 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: TR = 1,27 min.; M+H = 418,1
33		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (m, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,52 (m, 9H). Método 2: TR = 1,04 min.; M+H = 404,1
34		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,53 - 1,33 (m, 5H), 1,00 - 0,72 (m, 6H). Método 2: TR = 1,14 min.; M+H = 418,1
35		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,81 - 0,66 (m, 3H). Método 2: TR = 1,10 min.; M+H = 418,1

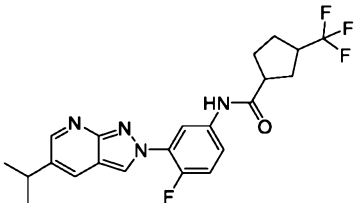
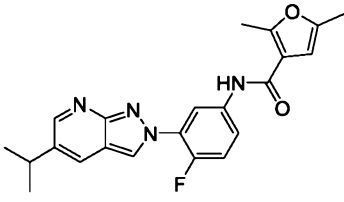
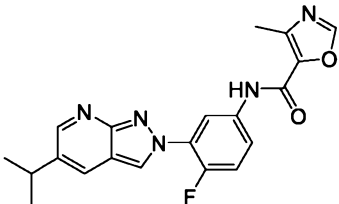
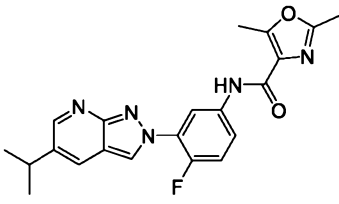
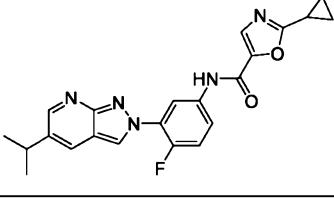
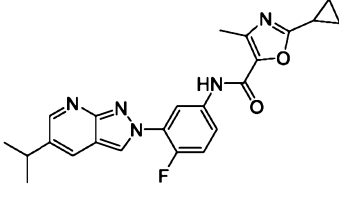
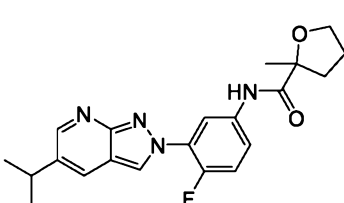
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
36		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,36 (m, 4H), 0,92 (m, 3H). Método 2: TR = 1,14 min.; M+H = 404,1
37		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 – 8,54 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 4,32 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,64 (m, 4H). Método 1: TR = 3,26 min.; M+H = 416,1
38		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 4,43 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 1,72 – 1,53 (m, 3H), 1,04 – 0,86 (m, 6H). Método 2: TR = 1,30 min.; M+H = 418,1
39		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,00 – 8,93 (m, 2H), 8,79 – 8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 8,19 – 8,14 (m, 2H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 4,44 (td, J = 12,3, 3,0 Hz, 4H). Método 2: TR = 0,99 min.; M+H = 425,0
40		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,66 (m, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 2 H), 3,89 - 4,09 (m, 6 H), 2,12 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,66 min. M+H = 385,3
41		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H). M+H = 400,3
42		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,63 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,85 - 0,79 (m, 2H). Método 2: TR = 1,03 min.; M+H = 384,3

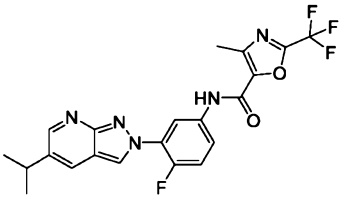
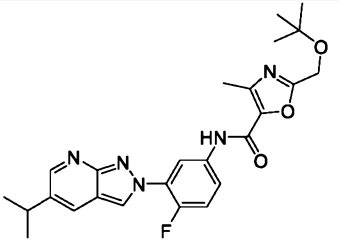
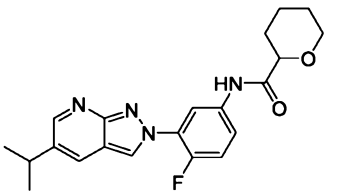
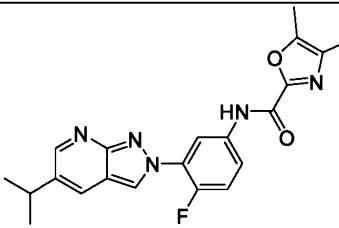
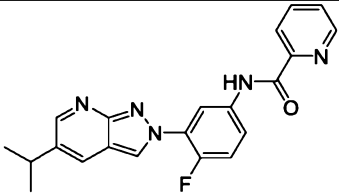
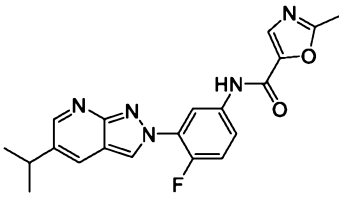
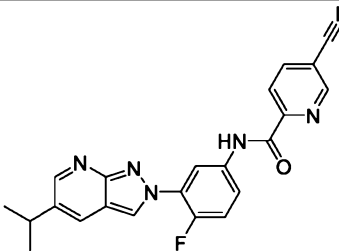
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
43		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,77 – 8,54 (m, 2H), 8,27 – 8,07 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40 – 5,23 (m, 1H), 3,87 – 3,51 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,46 – 1,96 (m, 5H), 1,98 – 1,56 (m, 5H). Método 2: TR = 1,04 min.; M+H = 412,3
44		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 1H), 8,26 – 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 1H), 3,84 – 3,54 (m, 4H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,39 – 1,92 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,66 – 1,19 (m, 5H). Método 2: TR = 1,26 min.; M+H = 426,4
45		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 1H), 3,82 – 3,53 (m, 4H), 2,63 – 2,07 (m, 6H), 1,90 – 1,89 (m, 3H). Método 1: TR = 2,93 min.; M+H = 398,3
46		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,33 – 2,09 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: TR = 1,21 min.; M+H = 414,4
47		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 – 8,62 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 5,38 – 5,23 (m, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,71 – 1,22 (m, 9H). Método 2: TR = 0,98 min.; M+H = 400,3
48		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 – 8,65 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 3,83 – 3,53 (m, 4H), 3,16 – 3,01 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,05 (m, 4H), 1,54 – 1,15 (m, 4H), 1,03 – 0,88 (m, 2H), 0,84 – 0,74 (m, 1H). Método 2: TR = 1,08 min.; M+H = 414,4
49		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,85 – 0,68 (m, 3H). Método 2: TR = 1,04 min.; M+H = 414,3
50		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,64 – 8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 1H), 3,82 – 3,55 (m, 4H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,37 –

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		2,21 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,52 – 1,21 (m, 3H), 1,11 – 0,82 (m, 3H). Método 2: TR = 1,18 min.; M+H = 400,3
51		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07 – 8,03 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 3H). Método 1: TR = 3,16 min.; M+H = 412,3
52		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 1H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,38 – 2,05 (m, 3H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,04 – 0,88 (m, 6H). Método 2: TR = 1,25 min.; M+H = 414,4
53		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,38 – 2,09 (m, 2H). Método 2: TR = 0,93 min.; M+H = 421,3
54		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 2,68 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,99 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,20 min.; M+H = 379,3
55		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,86 – 0,79 (m, 2H). Método 2: TR = 1,11 min.; M+H = 363,3
56		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 3H), 1,85 – 1,66 (m, 5H). Método 2: TR = 1,27 min.; M+H = 391,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
57		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,88 – 1,72 (m, 3H), 1,40 – 1,28 (m, 3H). M+H = 405,3
58		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,63 (m, 2 H), 4,20 - 4,37 (m, 4 H), 3,93 - 4,09 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,61 min. M+H = 403,2
59		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: TR = 1,29 min.; M+H = 393,3
60		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (m, 1H), 8,64 – 8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,03 – 1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,75 (m, 3H). Método 2: TR = 1,11 min.; M+H = 393,3
61		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (m, 1H), 8,48 – 8,38 (m, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 1,89 – 1,66 (m, 2H), 1,54 – 1,27 (m, 3H), 1,06 – 0,82 (m, 3H). Método 1: TR = 3,09 min.; M+H = 379,3
62		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 – 8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,67 (m, 3H), 1,51 – 1,35 (m, 1H), 1,00 (m, 1H). Método 1: TR = 3,26 min.; M+H = 391,3
63		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 1,82 – 1,56 (m, 3H), 1,05 – 0,82 (m, 6H). Método 2: TR = 1,32 min.; M+H = 393,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
64		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,42 – 9,35 (m, 1H), 8,94 – 8,90 (m, 1H), 8,89 – 8,85 (m, 1H), 8,73 – 8,66 (m, 1H), 8,51 – 8,45 (m, 1H), 8,06 – 7,89 (m, 3H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H). Método 2: TR = 1,01 min.; M+H = 400,3
65		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,21 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,11 min.; M+H = 391,3
66		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 – 8,26 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,03 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 7H), 1,06 (m, 3H). Método 1: TR = 3,36 min.; M+H = 381,4
67		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 – 8,69 (m, 1H), 8,69 – 8,64 (m, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 8,59 – 8,53 (m, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,22 min.; M+H = 394,3
68		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,29 min.; M+H = 448,3
69		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,45 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,13 (2s, 6H), 0,96 – 0,83 (m, 1H), 0,42 – 0,29 (m, 2H), 0,08 – 0,05 (m, 2H). Método 1: TR = 3,06 min.; M+H = 353,3
70		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,12 min.; M+H = 412,3

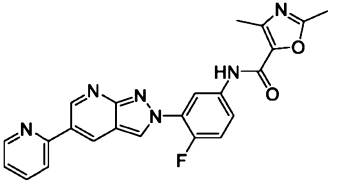
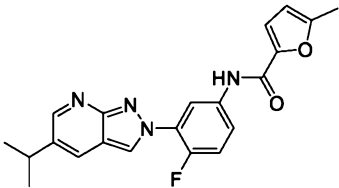
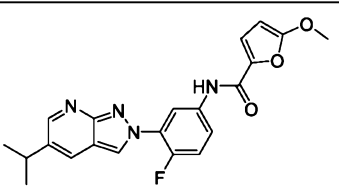
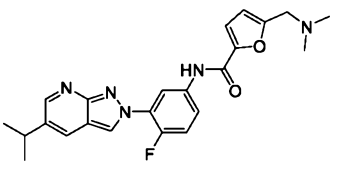
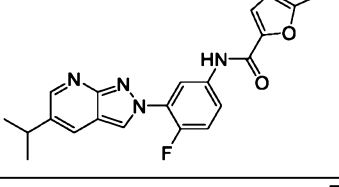
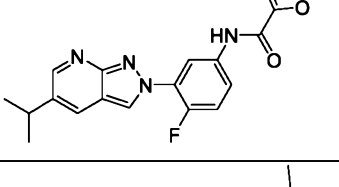
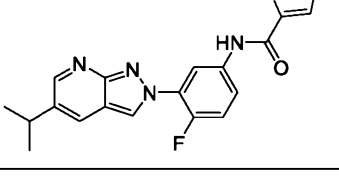
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
71		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 3,07 – 2,74 (m, 2H), 2,27 – 1,73 (m, 6H), 1,56 – 1,17 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,35 min.; M+H = 435,3
72		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 6,53 – 6,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,31 min.; M+H = 393,3
73		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,00 min.; M+H = 380,3
74		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,49 – 1,19 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,23 min.; M+H = 394,3
75		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,75 – 8,69 (m, 1H), 8,69 – 8,63 (m, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H), 1,27 – 1,14 (m, 4H). Método 1: TR = 3,15 min.; M+H = 406,3
76		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 – 8,68 (m, 1H), 8,69 – 8,62 (m, 1H), 8,46 – 8,39 (m, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,29 – 1,12 (m, 4H). Método 1: TR = 3,24 min.; M+H = 420,3
77		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 – 8,67 (m, 1H), 8,67 – 8,63 (m, 1H), 8,39 – 8,33 (m, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 1H), 2,09 – 1,77 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,10 min.; M+H = 383,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
78		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,63 – 2,47 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,39 min.; M+H = 448,3
79		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,49 – 1,34 (2s, 6H), 1,34 – 1,20 (s, 9H). Método 1: TR = 3,36 min.; M+H = 466,4
80		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,75 – 1,49 (m, 4H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,17 min.; M+H = 383,3
81		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 – 8,68 (m, 1H), 8,68 – 8,63 (m, 1H), 8,49 – 8,44 (m, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,18 min.; M+H = 394,3
82		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,76 – 8,69 (m, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,57 – 1,21 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,18 min.; M+H = 376,3
83		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 – 8,69 (m, 1H), 8,68 – 8,63 (m, 1H), 8,46 – 8,40 (m, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,01 min.; M+H = 380,3
84		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,06 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,45 – 8,34 (m, 2H), 8,17 – 8,12 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,15 min.; M+H = 401,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
85		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 380,3
86		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 1,45 – 1,20 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,22 min.; M+H = 428,3
87		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,05 min.; M+H = 377,3
88		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: TR = 2,93 min.; M+H = 369,3
89		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: TR = 3,35 min.; M+H = 427,3
90		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,01 – 0,84 (m, 4H). Método 1: TR = 3,07 min.; M+H = 339,3
91		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 – 8,57 (m, 2H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 2H), 0,87 – 0,77 (m, 2H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 352,3
92		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 12,23 Hz, 4 H), 3,98 (t, J = 7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, J = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,81 min. M+H = 403,2,

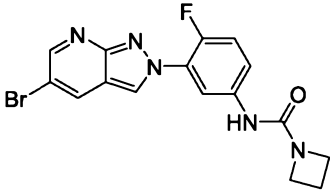
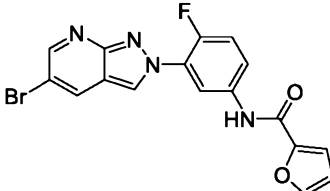
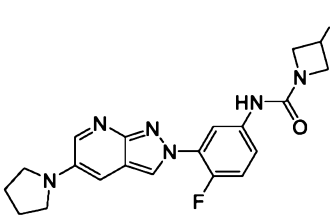
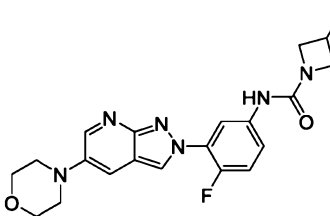
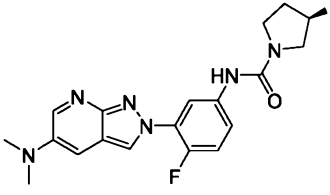
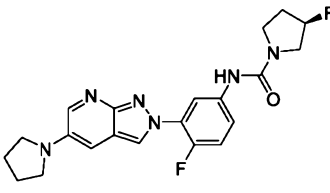
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
93		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,76 – 8,65 (m, 1H), 8,64 – 8,58 (m, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,18 – 7,01 (m, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 4H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 2,62 – 2,09 (m, 7H), 2,04 – 1,93 (m, 1H). Método 1: TR = 2,94 min.; M+H = 366,3
94		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 – 8,66 (m, 1H), 8,56 – 8,50 (m, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 1: TR = 3,19 min.; M+H = 382,4
95		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 – 8,64 (m, 1H), 8,62 – 8,56 (m, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 2H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,48 – 1,34 (m, 4H), 1,01 – 0,87 (m, 3H). Método 1: TR = 3,22 min.; M+H = 382,4
96		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,00 (m, 3H). Método 1: TR = 3,13 min.; M+H = 368,3
97		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 – 8,62 (m, 1H), 8,63 – 8,52 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,99 – 1,76 (m, 4H). Método 1: TR = 3,11 min.; M+H = 380,3
98		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,15 – 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 2,92 – 2,69 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,53 (m, 3H), 1,06 – 0,89 (m, 6H). Método 1: TR = 3,18 min.; M+H = 382,4
99		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 4H), 2,33 (m, 2H). Método 1: TR = 2,66 min.; M+H = 389,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
100		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, J=2,63 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,59 Hz, 4 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 2,10 - 2,27 (m, 2 H), 1,30 (d, J=6,90 Hz, 6 H). Método 2: TR = 0,94 min.; M+H = 354,1
101		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,07 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 406,3
102		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,83 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,00 (m, 9H). Método 1: TR = 3,28 min.; M+H = 422,3
103		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 - 8,68 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,55 (m, 9H). Método 1: TR = 2,90 min.; M+H = 408,3
104		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,86 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0,84 - 0,74 (m, 3H). Método 1: TR = 2,96 min.; M+H = 422,4
105		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 - 8,70 (m, 1H), 8,67 - 8,58 (m, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 3H), 0,80 (m, 1H). Método 1: TR = 3,13 min.; M+H = 408,3
106		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 4H). Método 1: TR = 3,24 min.; M+H = 420,3
107		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,85 (m, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		(s, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 3H), 1,03 – 0,92 (m, 6H). Método 1: TR = 3,30 min.; M+H = 422,4
108		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,38 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,79 – 8,71 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,47 (m, 3H). Método 1: TR = 2,78 min.; M+H = 429,3
109		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,0, 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,31 – 6,24 (m, 1H), 3,14 (p, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,49 – 1,29 (m, 6H). Método 2: TR = 1,07 min.; M+H = 379,3
110		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 3H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,05 min.; M+H = 395,3
111		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,37 (2s, 6H), 1,47 - 1,31 (2s, 6H). Método 2: TR = 0,74 min.; M+H = 422,3
112		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,08 min.; M+H = 390,3
113		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,07 min.; M+H = 383,3
114		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,40 – 2,21 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,62 – 1,15 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,13 min.; M+H = 393,3

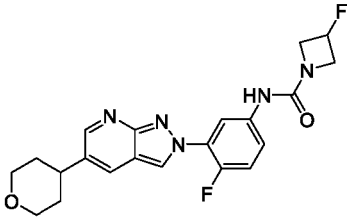
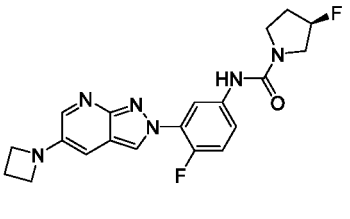
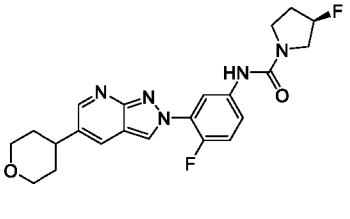
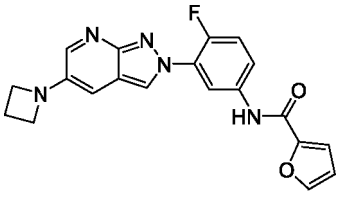
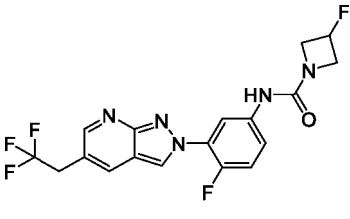
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
115		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,44 – 1,26 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,11 min.; M+H = 379,3
116		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,53 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,17 min.; M+H = 415,3
117		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 2,60 – 2,47 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,12 min.; M+H = 403,3
118		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 2H), 2,98 – 2,72 (m, 4H), 1,57 – 1,19 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,08 min.; M+H = 389,3
119		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 1,43 – 1,28 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,07 min.; M+H = 459,3
120		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,48 – 2,26 (m, 6H), 1,48 – 1,17 (2s, 6H). Método 2: TR = 1,04 min.; M+H = 423,3
121		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,37 – 5,12 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,73 – 2,41 (m, 4H), 1,60 – 1,16 (2s, 6H). Método 1: TR = 3,06 min.; M+H = 371,3
122		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 7,63 – 7,67 (m, 1 H), 8,51 (dd, <i>J</i> =6,72, 2,45 Hz, 1 H), 7,92 (s l, 1 H), 7,85 – 7,89 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 11,07, 9,11 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,55 Hz, 1 H), 6,67 (dd, <i>J</i> =3,48, 1,77 Hz, 1 H), 3,90 -

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		3,93(m, 4 H), 3,25 - 3,28 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 408,1
123		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,91 - 8,94 (m, 2 H), 8,73 (s l, 1 H), 8,54 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,87 - 7,91 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 10,85, 9,10 Hz, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 3,14 Hz, 1 H), 6,67 (dd, <i>J</i> =3,51, 1,76 Hz, 1 H), 5,01 - 5,09 (m, 1 H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: TR = 3,03 min.; M+H = 424,1
124		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,24 (s l, 1 H), 8,80 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> =2,13 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,29 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,74 Hz, 4 H), 3,08 (quin, <i>J</i> =6,81 Hz, 1 H), 1,30 (d, <i>J</i> =6,90 Hz, 6 H). Método 1: TR = 3,07 min.; M+H = 390,1
125		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s l, 1 H), 8,76 (s l, 1 H), 8,63 (s l, 1 H), 8,25 (s l, 1 H), 7,69 (s l, 1 H), 7,51 (t l, <i>J</i> =10,16 Hz, 1 H), 4,41 (t l, <i>J</i> =12,67 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,98 min.
126		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,76 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,63 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.
127		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,76 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,27 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,48 (m, 1 H), 3,40 - 3,78 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,89 min.
128		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,53 (s, 1 H), 8,94 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,58 (dd, <i>J</i> =7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,59 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 2,52 - 2,53 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Método 1: TR = 3,03 min

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
129		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,89 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), 8,62 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=6,90, 2,38 Hz, 1 H), 7,72 (d l, J=9,03 Hz, 1 H), 7,46 (t l, J=10,16 Hz, 1 H), 3,98 (t l, J=7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.
130		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 10,58 (s l, 1 H), 8,94 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=11,04, 9,29 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,26 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,98 min.
131		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,47 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,63 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, J = 11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,53 Hz, 4 H), 2,05 - 2,12 (m, 4 H). Método 1: TR = 3,01 min.; M+H = 399,1
132		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,47 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,63 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, J = 11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,53 Hz, 4 H), 2,05 - 2,12 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 415,2
133		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,96 (s l, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,32 (dd, J=6,27, 2,01 Hz, 1 H), 8,21 (d l, J=4,27 Hz, 1 H), 7,54 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,22 - 5,49 (m, 1 H), 3,52 - 3,89 (m, 4 H), 3,21 (d, J=1,25 Hz, 6 H), 2,03 - 2,46 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,75 min.; M+H = 387,1
134		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,69 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 10,98, 9,10 Hz, 1 H), 5,27 - 5,40 (m, 1 H), 3,43 - 3,84 (m, 8H), 1,99 - 2,37 (m, 6 H). Método 1: TR = 2,98 min.; M+H = 413,1

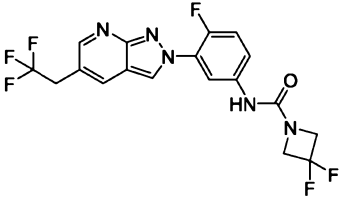
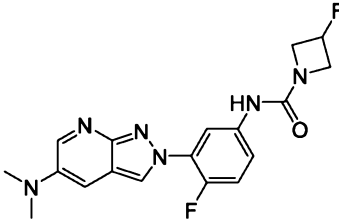
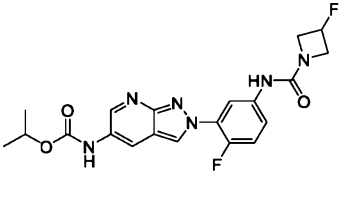
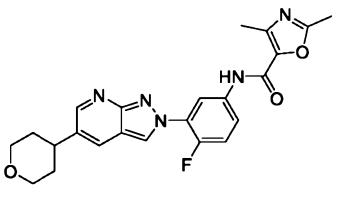
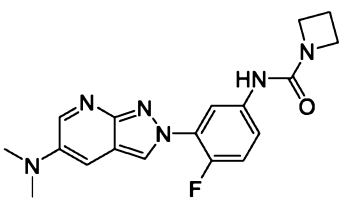
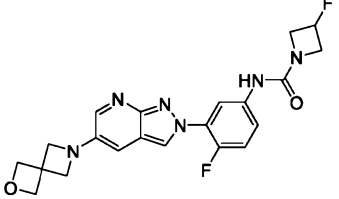
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
135		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,97 - 9,03 (m, 2 H), 8,26 - 8,31 (m, 2 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,40 (m, 1 H), 3,90 - 3,93 (m, 4H), 3,55 - 3,84 (m, 4H), 3,31 - 3,33 (m, 4H), 1,97 - 2,36 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,58 min.; M+H = 429,1
136		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,62 (dd, <i>J</i> = 9,10, 2,32 Hz, 2 H), 8,44 (s l, 1 H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,39 (m, 1 H), 4,98 - 5,04 (m, 1H), 3,53 - 3,82 (m, 4H), 2,07 - 2,35 (m, 2 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 2,67 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,92 min.; M+H = 445,1
137		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,68 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,38 Hz, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 10,98, 9,10 Hz, 1 H), 4,11 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 3,90 - 3,92 (m, 4 H), 3,19 - 3,21 (m, 4 H), 2,29 - 2,36 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,58 min.; M+H = 397,2
138		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,61 - 8,63 (m, 2 H), 8,45 (s l, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,64 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 4,98 - 5,04 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 2,32 (t, <i>J</i> = 7,62 Hz, 2 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,87 min.; M+H = 413,1
139		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,49 (s, 1 H), 8,43 - 8,63 (m, 2 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,82 - 7,94 (m, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 6,67 - 6,84 (m, 2 H), 6,09 (q, <i>J</i> = 4,77 Hz, 1 H), 2,73 (d, <i>J</i> = 5,02 Hz, 3 H). Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 352,0
140		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,51 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 3,39, 1,63 Hz, 1 H), 2,96 (s, 6 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 366,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
141		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 0,88 Hz, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,04, 9,03 Hz, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 6,66 (dd, <i>J</i> = 3,45, 1,69 Hz, 1 H), 3,39 - 3,42 (m, 4 H), 2,07 - 2,10 (m, 4 H). Método 1: TR = 3,18 min.; M+H = 392,2
142		¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (d, <i>J</i> =2,45 Hz, 1 H), 8,52 (s l, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> =2,45 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,35 (dd, <i>J</i> =11,00, 9,05 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,56 min.; M+H = 315,1
143		¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9,00 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H), 8,91 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 8,25 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> =10,92, 9,16 Hz, 1 H), 3,24 (s, 6 H), 3,07 (s, 6 H). Método 1: TR = 2,60 min.; M+H = 343,1
144		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 6,97, 2,69 Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,65 Hz, 4 H), 3,91 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 4 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 403,1
145		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,20 (s, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> = 12,65 Hz, 4 H), 3,79 - 3,82 (m, 4 H), 3,14 - 3,16 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 433,1
146		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,89(s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,79 (d, <i>J</i> = 2,57 Hz, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,75 Hz, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,25, 9,05 Hz, 1 H), 4,92 - 4,96 (m, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,72 Hz, 4 H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 449,1
147		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,49 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 2

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		H), 3,91 (t, $J = 7,15$ Hz, 4 H), 2,33 - 2,41 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,75 min.; M+H = 385,2
148		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,81 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J=7,03, 2,76$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=11,29, 9,29$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 4 H), 3,44 - 3,54 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 414,2
149		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J = 7,03, 2,76$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J = 11,29, 9,16$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,46 (m, 1 H), 3,91 (t, $J = 7,22$ Hz, 4 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 1,99 - 2,22 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 399,2
150		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 9,15 ((d, $J = 2,01$ Hz, 1 H)), 8,98 (s, 1 H), 8,85 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 6,78, 9,16$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,04, 9,16$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,41 (m, 1 H), 4,11 - 4,14 (m, 2 H), 3,57 - 3,85 (m, 6 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 1,97 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,60 min.; M+H = 428,2
151		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 10,52 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,48 (dd, $J = 7,03, 2,63$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J = 1,69, 0,82$ Hz, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 1 H), 7,54 (dd, $J = 11,36, 9,10$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 3,51, 0,75$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 3,51, 1,76$ Hz, 1 H), 3,91 (t, $J = 7,22$ Hz, 4 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H) Método 1: TR = 2,90 min.; M+H = 378,2
152		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,95 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=6,90, 2,63$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,29, 9,29$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 (q, $J=11,71$ Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 412,2

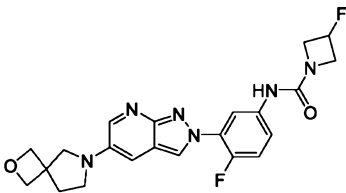
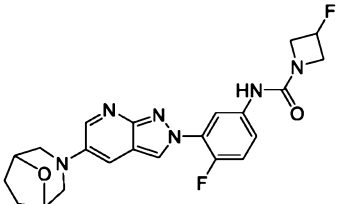
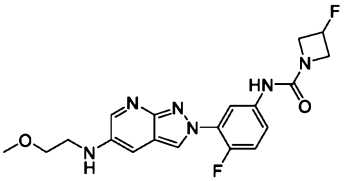
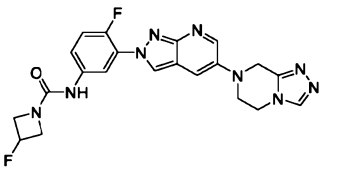
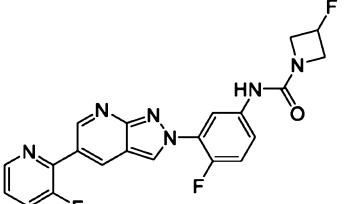
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
153		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,99 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=10,88, 9,17 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 381,1
154		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,84 min.; M+H = 395,1
155		¹ RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1 H), 8,57 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,54 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 3,93 (t, J=7,15 Hz, 4 H), 2,50 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 407,1
156		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (s l, 1 H), 8,79 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=6,97, 2,69 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,25, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,97 Hz, 6 H). Método 2: TR = 0,95 min.; M+H = 372,2
157		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,65 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=2,89 Hz, 1 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,12 (s l, 1 H), 3,38 (t l, J=6,40 Hz, 4 H), 2,50 (s l, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,97 - 2,06 (m, 4 H). Método 1: TR = 3,12 min.; M+H = 421,1
158		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 8,81 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 3,79 - 3,84 (m, 4 H), 3,15 - 3,21 (m, 4 H), 2,49 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,79 min.; M+H = 437,1
159		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 9,95 (s l, 1 H), 8,85 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J=7,03, 2,63 Hz, 1 H), 8,40 (s l, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,04, 9,16 Hz, 1 H),

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		4,95 (dt, J=12,55, 6,27 Hz, 1 H), 2,50 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,30 (d, J=6,27 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,97 min.; M+H = 453,2
160		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,71 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,65 (dt, J=9,29, 3,39 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 6 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,05 (s l, 1 H), 2,34 (quin, J=7,65 Hz, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,68 min.; M+H = 396,2
161		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,50 (dd, J = 6,59, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 12,67 Hz, 4 H), 3,35 (s l, 4 H), 1,93 - 2,03 (m, 4 H). Método 1: TR = 3,16 min.; M+H = 417,2
162		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 9,09 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J = 9,07, 4,11, 2,76 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 10,92, 9,03 Hz, 1 H), 5,24 - 5,43 (m, 1 H), 3,54 - 3,91 (m, 6 H), 2,07 - 2,37 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 426,2
163		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,68 (s, 1 H), 8,50 (dd, J = 12,61, 2,82 Hz, 2 H), 8,21 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 3,97 (t, J = 7,53 Hz, 4 H), 3,36 (s l, 4 H), 2,19 (quin, J=7,56 Hz, 2 H), 1,95 - 2,04 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,95 min.; M+H = 381,2
164		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J=6,65, 2,64 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, J=9,10, 4,20, 2,76 Hz, 1 H), 7,35 - 7,36 (m, 1 H), 7,26 - 7,47 (m, 1 H), 4,13 (t, J=7,65 Hz, 4 H), 3,74 (q, J=10,88 Hz, 2 H), 2,34 (quin, J=7,65 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,75 min.; M+H = 394,2
165		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,82 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=6,90, 2,89 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 4,41 (t, J=12,67 Hz, 4 H), 4,00 (dd, J=10,54, 3,76 Hz, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 1,69 - 1,86

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		(m, 4 H). Método 1: TR = 2,81 min.; M+H = 432,2
166		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,96 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,29, 9,29 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=12,80 Hz, 4 H), 3,87 (q, J=11,46 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,85 min.; M+H = 430,1
167		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,56 - 7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,49, 9,05 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 5,25 - 5,57 (m, 1 H), 4,22 - 4,40 (m, 2 H), 3,87 - 4,12 (m, 2 H), 2,96 (s, 6 H) Método 1: TR = 2,69 min.; M+H = 373,1
168		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,64 (d l, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,61 (d l, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,44 (s l, 1 H), 8,10 (dd, J = 6,71, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,25 - 5,47 (m, 1 H), 5,01 (dt, J = 12,52, 6,23 Hz, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,27 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,88 min.; M+H = 431,1
169		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 10,57 (s, 1 H), 9,05 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,04, 9,03 Hz, 1 H), 4,00 (dd l, J=10,79, 3,26 Hz, 2 H), 3,48 (td, J=11,36, 2,38 Hz, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 2,50 (s l, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,77 min.; M+H = 436,2
170		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,66 - 8,68 (m, 1 H), 8,53 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,57 - 7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,95 (s, 6H), 2,20 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,62 min.; M+H = 355,2
171		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,40 (dtt, J = 57,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,31 (dddd, J = 21,8, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,10 (s,

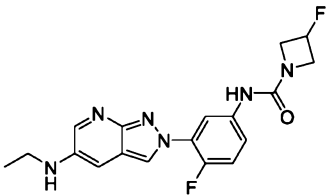
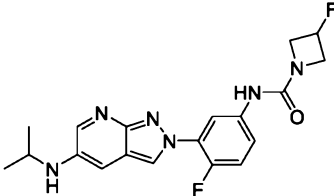
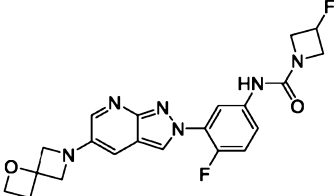
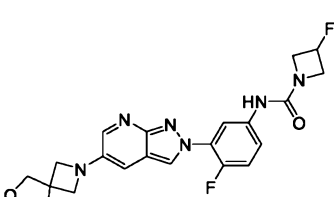
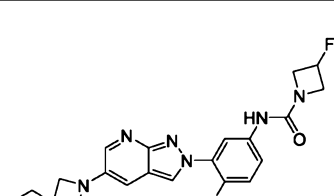
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		4H), 4,08 - 3,96 (m, 2H). Método 1: TR = 2,55 min.; M+H = 427,2
172		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,40 (ddq, J = 57,5, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,08 (ddd, J = 9,6, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 2H). Método 2: TR = 0,90 min.; M+H = 427,2
173		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 3,08 (pd, J = 6,9, 0,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: TR = 3,19 min.; M+H = 395,2
174		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 2,74 (qt, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: TR = 3,25 min.; M+H = 411,2
175		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,51 Hz, 1H), 8,71 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 1H), 7,52 - 7,67 (m, 1H), 3,88 (q, J=11,13 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H). Método 1: TR = 2,88 min.; M+H = 434,1
176		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,91 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 - 8,51 (m, 2H), 7,93 (dt, J = 7,18, 4,44 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 11,11, 9,22 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 3,58, 1,69 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 10,75 Hz, 2H) Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 405,1
177		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,71 (d, J=2,76 Hz, 1H), 8,61 (d, J=2,51 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1H), 7,65 (dt, J=8,60, 3,61 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,51 Hz, 1H), 5,28 - 5,54 (m, 1H), 4,24 - 4,40 (m, 2H), 3,93 - 4,19 (m, 4H), 3,18 (dd, J=11,67, 2,89 Hz, 2H), 2,87

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		(dd, J=11,67, 5,90 Hz, 2 H), 1,26 (d, J=6,27 Hz, 6 H). Método 2: TR = 0,92 min.; M+H = 443,2
178		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,76 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,60 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,67 - 3,82 (m, 4 H), 3,25 - 3,31 (m, 4 H). Método 2: TR = 0,72 min.; M+H = 463,1
179		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,68 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J=6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,55 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 4,34 - 4,47 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 2,68 - 2,76 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H). Método 2: TR = 0,51 min.; M+H = 428,2
180		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,87 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,66 (dt, J=8,85, 3,48 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,29 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,15 (t, J=5,40 Hz, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,76 (t, J=5,40 Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,53 min.; M+H = 451,2
181		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,93 (s, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 5,68 (d, J=6,78 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,70 min.; M+H = 401,1
182		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,17 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 2 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,27 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,58 min.; M+H = 407,1

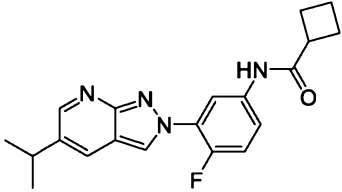
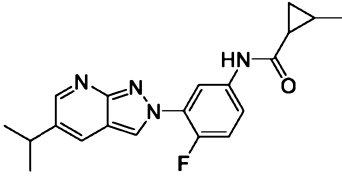
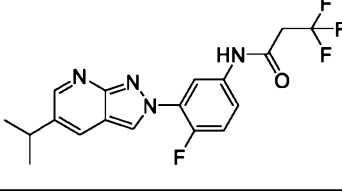
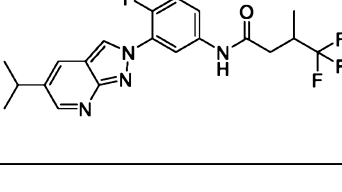
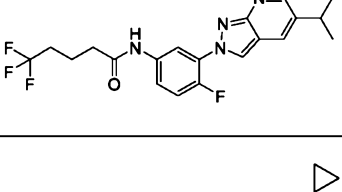
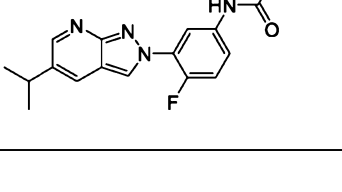
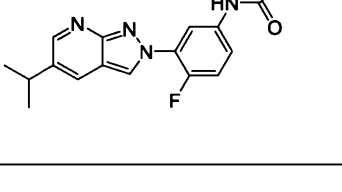
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
183		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,50 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J=6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=10,79, 9,03 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,49 (m, 1 H), 4,77 - 4,82 (m, 2 H), 4,70 - 4,74 (m, 2 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 4,09 - 4,21 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,48 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 2,42 (t, J=6,78 Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,82 min.; M+H = 441,2
184		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,93 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,44 (s l, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,94 - 4,07 (m, 2 H), 3,42 (d l, J = 10,88 Hz, 2 H), 2,81 - 2,92 (m, 2 H), 1,80 - 1,99 (m, 4 H) Método 1: TR = 2,70 min.; M+H = 441,3
185		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1 H), 8,33 - 8,47 (m, 2 H), 8,17 (dd, J = 6,96, 2,57 Hz, 1 H), 7,62 (dt, J = 8,78, 3,51 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 6,02 (t l, J = 5,14 Hz, 1 H), 5,24 - 5,51 (m, 1 H), 4,21 - 4,40 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 3,57 (t l, J = 5,52 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,20 - 3,25 (m, 2 H) Método 1: TR = 2,60 min.; M+H = 403,2
186		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 10,98, 9,22 Hz, 1 H), 5,29 - 5,50 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,21 (t l, J = 5,40 Hz, 2 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H), 3,76 (t l, J = 5,33 Hz, 2 H) Método 1: TR = 2,27 min.; M+H = 452,2
187		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d l, J=4,39 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,73, 8,47 Hz, 1 H), 7,72 (dt, J=8,60, 3,48 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 425,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
188		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 - 9,05 (m, 2 H), 9,00 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,96, 2,70 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 441,0
189		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,99 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,62 - 8,66 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 8,24 (dt, J=8,22, 1,79 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=7,40, 4,77 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,23 - 5,56 (m, 1 H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,40 min.; M+H = 407,1
190		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,56 (d l, J = 10,92 Hz, 2 H), 2,24 - 2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,77 min. M+H = 443,3
191		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H) 8,60,(d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,75 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, J = 6,96 Hz, 2 H), 2,58 (s l, 2 H). Método 1: TR = 2,65 min. M+H = 427,2
192		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, J = 7,64 Hz, 3 H), 3,65 (dd, J = 7,15, 5,69 Hz, 2 H), 3,56 (d, J=6,60 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,76 min. M+H = 429,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
193		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H) , 8,52 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,92 min. M+H = 411,3 +
194		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,19 - 5,63 (m, 3 H), 4,19 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,57 - 3,87 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,77 min. M+H = 435,1
195		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> =2,13 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> =6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 2 H), 3,40 - 3,59 (m, 2 H), 3,08 (dt, <i>J</i> =13,61, 6,74 Hz, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 2 H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,90 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,95 min.; M+H =386,1,
196		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s l, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,51 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =0,88 Hz, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,57 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =3,14 Hz, 1 H), 6,74 (dd, <i>J</i> =3,45, 1,69 Hz, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,90 Hz, 6 H). Método 1: TR = 3,04 min.; M+H =365,0
197		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,87 - 8,98 (m, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,04 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 5,26 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,91 - 4,10 (m, 5 H), 3,73 (d l, <i>J</i> = 10,42 Hz, 1 H), 3,40 (d l, <i>J</i> = 9,66 Hz, 2 H), 1,65 - 2,09 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,69 min.; M+H = 441,3
198		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,40 (dd, <i>J</i> =2,64, 1,88 Hz, 2 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 6,05 (t, <i>J</i> =5,52 Hz, 1 H), 5,29 - 5,57 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 2,85

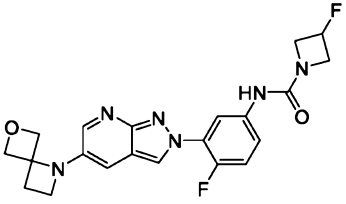
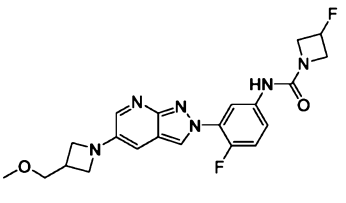
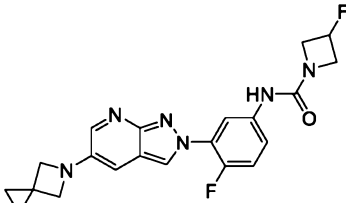
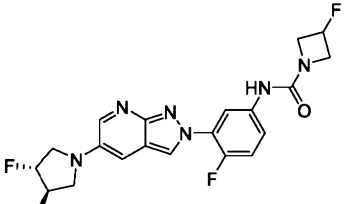
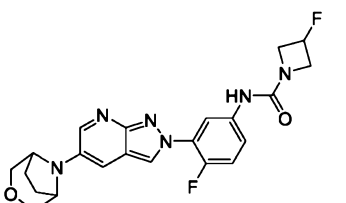
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		(t, $J=6,02$ Hz, 2 H), 1,93 (dquin, $J=13,35$, 6,58, 6,58, 6,58, 6,58 Hz, 1 H), 0,99 (d, $J=6,53$ Hz, 6 H) Método 1: TR = 3,00 min.; M+H = 401,4
199		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 2 H), 8,17 (dd, $J=7,03$, 2,51 Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,42$, 9,16 Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 5,97 (t, $J=5,02$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,53 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,10 (m, 2 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 1,24 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H). Método 2: TR = 0,80 min.; M+H = 373,4
200		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 5,84 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 1,19 (d, $J=6,24$ Hz, 6 H). Mé- todo 1: TR = 2,78 min.; M+H = 387,2
201		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03$, 2,76 Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J = 11,29$, 9,16 Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,26 - 5,51 (m, 1 H), 4,47 (t, $J = 7,53$ Hz, 2 H), 4,18 - 4,37 (m, 4 H), 3,92 - 4,08 (m, 4 H), 2,91 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,78 min.; M+H = 427,3
202		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03$, 2,64 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,36$, 9,10 Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,24 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,86 - 4,06 (m, 6 H), 3,83 (s, 2 H), 3,74 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,80 min.; M+H = 441,3
203		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,15 - 8,24 (m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,36$, 9,10 Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,89 - 4,08 (m, 2 H), 3,72 (s, 4 H), 3,43 - 3,62 (m, 4 H), 1,73 - 1,84 (m, 4 H). Método 2: TR = 0,85 min.; M+H = 455,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
204		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,53 (d l, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,50 (d l, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 - 8,28 (m, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,29 - 5,50 (m, 1 H), 4,21 - 4,45 (m, 2 H), 3,89 - 4,13 (m, 2 H), 3,77 (d, <i>J</i> = 10,04 Hz, 2 H), 3,65 (d l, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,84 min.; M+H = 447,3
205		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,23 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,37 (m, 3 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 8,22, 4,33 Hz, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 3 H). Método 1: TR = 2,59 min.; M+H = 415,2
206		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,49 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 9,08 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 8,97 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,75 (ddd, <i>J</i> =0,9, 1,9, 4,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, <i>J</i> =2,7, 7,0 Hz, 1H), 8,15 (dt, <i>J</i> =1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =9,1, 11,2 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, <i>J</i> =1,1, 4,8, 7,5 Hz, 1H). Método 1: TR = 2,83 min.; M+H = 425,4
207		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 6H), 1,28 - 1,07 (m, 4H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 383,3
208		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno- <i>d</i> ₂) δ 9,91 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,33 (m, 6H). Método 1: TR = 3,04 min.; M+H = 375,3
209		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,78 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 6H). Método 1: TR = 3,14 min.; M+H = 407,2

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
210		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 6H). Método 1: TR = 3,14 min.; M+H = 353,3
211		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,49 - 8,40 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 6H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,65 (m, 1H). Método 1: TR = 3,16 min.; M+H = 353,3
212		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 9,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,46 - 1,17 (m, 6H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 381,2
213		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 9,14 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 1,15 (m, 3H). Método 1: TR = 3,27 min.; M+H = 409,3
214		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,88 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 6H). Método 1: TR = 3,23 min.; M+H = 409,3
215		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 6H), 0,78 - 0,66 (m, 1H), 0,45 - 0,38 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H). Método 1: TR = 3,23 min.; M+H = 367,3
216		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,37 - 1,30 (m, 6H). Método 1: TR = 3,19 min.; M+H = 367,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
217		¹ H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 6H), 1,11 - 0,89 (m, 9H). Método 1: TR = 3,29 min.; M+H = 369,3
218		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,77 - 8,70 (m, 1H), 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H). Método 1: TR = 2,80 min.; M+H = 386,1
219		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 6H). Método 2: TR = 0,90 min.; M+H = 348,3
220		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,14 - 7,90 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,54 - 1,18 (m, 6H), 0,74 - 0,54 (m, 4H). Método 2: TR = 1,05 min.; M+H = 394,3
221		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,15 - 7,89 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,16 - 2,93 (m, 2H), 2,46 - 2,04 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,51 - 1,20 (m, 6H), 1,12 (m, 3H). Método 2: TR = 1,02 min.; M+H = 382,3
222		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,53 - 1,18 (m, 6H), 0,70 (m, 4H). Método 2: TR = 1,01 min.; M+H = 380,3
223		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,13 - 7,80 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,61 - 1,31 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,31 (m, 1H). Método 2: TR = 0,99 min.; M+H = 380,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
224		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 3H), 1,37 (m, 6H), 1,26 - 1,22 (m, 3H). Método 2: TR = 0,96 min.; M+H = 356,3
225		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,17 - 7,84 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 4H), 3,44 - 3,29 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,24 - 2,01 (m, 2H), 1,54 - 1,18 (m, 6H). Método 2: TR = 0,92 min.; M+H = 398,3
226		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,49 - 1,14 (m, 6H). Método 2: TR = 1,06 min.; M+H = 394,3
227		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 1,37 (m, 6H). Método 2: TR = 1,04 min.; M+H = 410,3
228		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 6H), 1,42 - 1,28 (m, 6H). Método 2: TR = 0,90 min.; M+H = 342,3
229		¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,62 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,13 - 2,90 (m, 6H), 2,06 - 1,97 (m, 3H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). Método 1: TR = 2,42 min.; M+H = 423,3
230		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,56 (d l, J = 10,92 Hz, 2 H), 2,24 - 2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: TR = 2,79 min.; M+H = 433,3

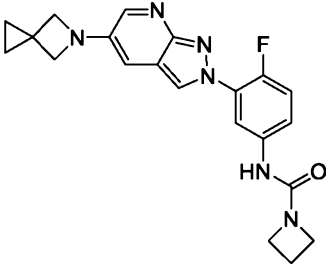
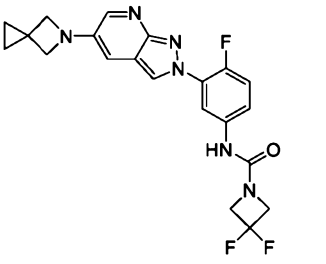
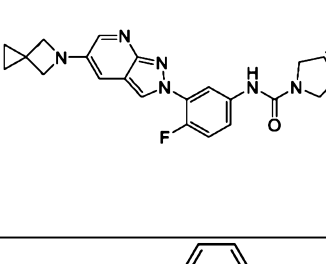
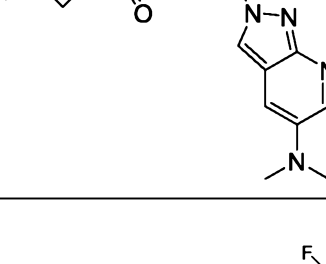
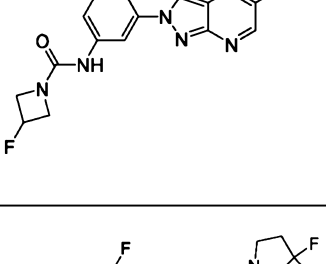
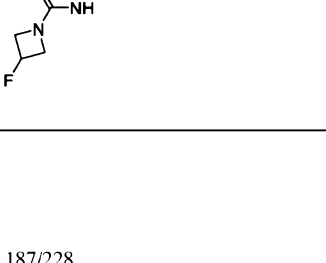
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
231		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 2 H), 4,75 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, <i>J</i> = 6,96 Hz, 2 H), 2,58 (s, 2 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 427,2
232		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 7,64 Hz, 3 H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 7,15, 5,69 Hz, 2 H), 3,56 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,70 min.; M+H = 429,3
233		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,92 min.; M+H = 411,3
234		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,88 (s, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,19 - 5,63 (m, 3 H), 4,19 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,57 - 3,87 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,77 min.; M+H = 435,1
235		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,93 - 9,02 (m, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,20 - 4,38 (m, 4 H), 3,94 - 4,14 (m, 2 H), 3,79 (d, <i>J</i> = 10,79 Hz, 2 H), 3,50 (d, <i>J</i> = 10,67 Hz, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,63 min.; M+H = 441,3

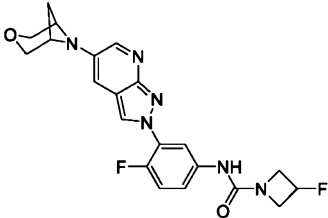
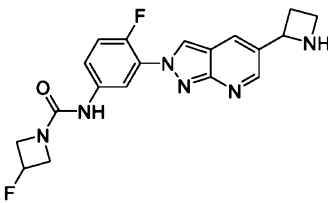
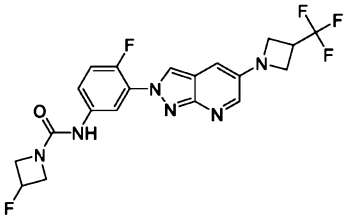
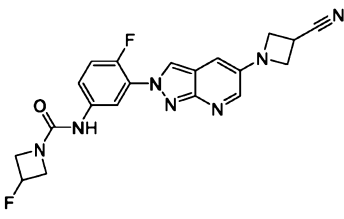
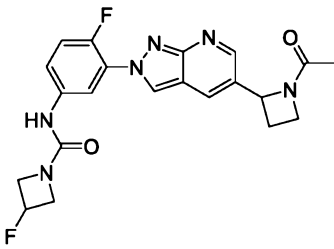
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
236		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,57 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,31 - 7,47 (m, 2 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,39 (m, 2 H), 3,93 - 4,08 (m, 2 H), 3,56 (d l, <i>J</i> = 11,98 Hz, 2 H), 2,74 (t l, <i>J</i> = 10,45 Hz, 2 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,94 (d l, <i>J</i> = 10,76 Hz, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,55 min.; M+H = 457,3
237		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 7,44 (t, <i>J</i> = 10,41 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 5,26 - 5,52 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 2,76 - 2,90 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,88 min.; M+H = 496,4
238		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,89 - 8,98 (m, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 2 H), 5,22 - 5,54 (m, 1 H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 7,84, 5,96 Hz, 2 H), 4,22 - 4,46 (m, 4 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H), 3,58 - 3,76 (m, 2 H), 2,60 - 2,84 (m, 3 H), 1,65 - 1,85 (m, 3 H), 1,17 - 1,32 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 469,3
239		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 6 H), 3,41 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,84 min.; M+H = 443,3
240		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,11 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,73 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 2 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,70 (d, <i>J</i> = 11,29 Hz, 2 H), 3,48 (d l, <i>J</i> = 10,92 Hz, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 1,99 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,52 min.; M+H = 427,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
241		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,48, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 0,60 - 0,71 (m, 4 H). Método 1: TR = 3,16 min.; M+H = 425,3
242		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 - 8,52 (m, 3 H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 3,52 (dt, <i>J</i> = 15,34, 6,89 Hz, 3 H), 3,28 (s, 5 H), 1,95 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 1,81 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 0,52 - 0,71 (m, 8 H). Método 1: TR = 3,26 min.; M+H = 447,3
243		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> = 6,68 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,14 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 2 H), 3,86 (s, 4 H), 2,18 (t, <i>J</i> = 7,59 Hz, 4 H), 1,82 (quin, <i>J</i> = 7,53 Hz, 2 H). Método 1: TR = 3,06 min.; M+H = 425,3
244		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 9,47, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 3,55 - 3,69 (m, 4 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 1,92 (t, <i>J</i> = 6,96 Hz, 2 H), 1,46 - 1,63 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 469,3
245		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,29 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 2 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 3,86 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 2,38 (d l, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 454,3

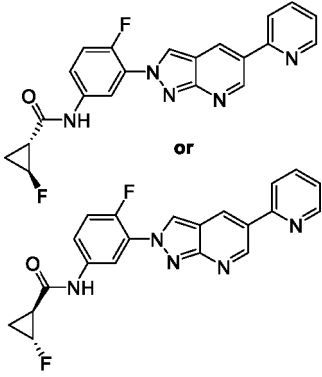
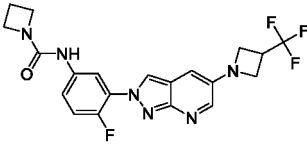
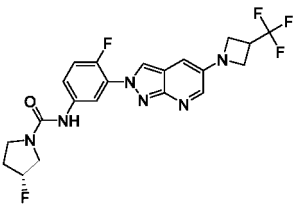
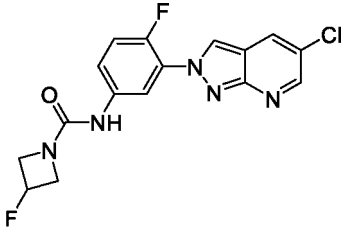
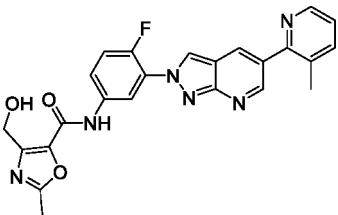
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
246		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 3,93 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 8 H), 3,84 (s, 2 H), 3,67 - 3,80 (m, 6 H), 2,09 - 2,21 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,64 min.; M+H = 479,4
247		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,83 - 8,71 (m, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (dt, <i>J</i> = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 4H), 3,83 - 3,56 (m, 2H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). Método 2: TR = 0,93 min.; M+H = 481,3
248		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H) 8,70 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,23, 9,10 Hz, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 6 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 4 H), 1,91 - 2,00 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,65 min.; M+H = 455,3
249		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,29 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 2,37 (s, 1 H), 0,70 - 0,77 (m, 2 H), 0,39 - 0,47 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,78 min.; M+H = 385,1
250		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 - 8,73 (m, 2 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 3,96 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,95 min.; M+H = 478,1
251		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,87 - 8,99 (m, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,45 Hz, 1 H), 7,64 (dt, <i>J</i> = 8,72, 3,36 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,29 Hz, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 5,28 - 5,69 (m, 2 H), 4,22 - 4,42 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,40 Hz, 2 H), 3,69 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2 H), 1,49 (s, 3 H). Método 1: TR =

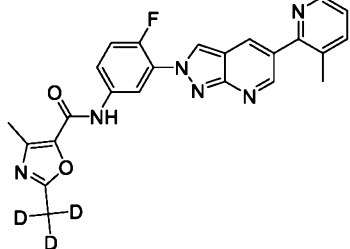
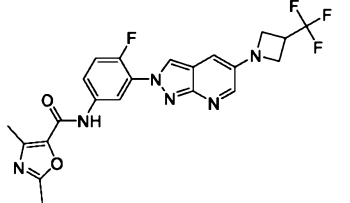
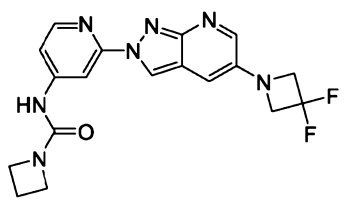
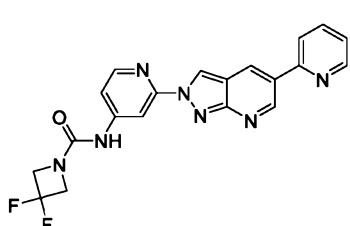
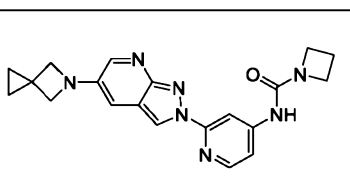
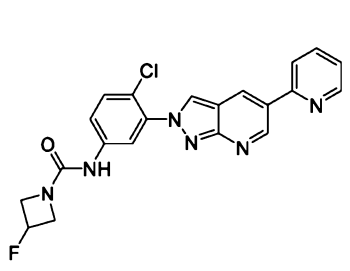
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		2,53 min.; M+H = 415,3
252		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,38 Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 11,23, 9,22 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,13 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,74 Hz, 4 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,12 - 3,18 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,99 min.; M+H = 514,3
253		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,54 - 8,64 (m, 2 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 8,97, 3,48 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 2 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 3,38 - 3,79 (m, 6 H), 3,16 (d l, <i>J</i> = 4,89 Hz, 4 H), 2,83 (d l, <i>J</i> = 4,27 Hz, 4 H), 2,00 - 2,26 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,95 min.; M+H = 510,3
254		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 1 H), 8,61 - 8,65 (m, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,25, 9,29 Hz, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 0,66 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,95 min.; M+H = 416,0, 418,0
255		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 5,51 - 5,26 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 1,32 (s, 6H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 413,2
256		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 4,92 (dddd, <i>J</i> = 64,6, 6,3, 3,3, 1,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 1,57 (dddd, <i>J</i> = 22,4, 10,3, 6,6, 3,3 Hz, 1H), 1,28 (dq, <i>J</i> = 13,0, 6,5 Hz, 1H). Método 1: TR = 2,79 min.; M+H = 392,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
257		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,97 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,90 min.; M+H = 393,2
258		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,21 (s l, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 1,63 Hz, 1 H), 8,20 (d l, <i>J</i> = 6,65 Hz, 1 H), 7,63 (d l, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1 H), 7,45 (t, <i>J</i> = 9,91 Hz, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,86 Hz, 4 H), 4,02 (s, 4 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 3,03 min.; M+H = 429,2
259		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1 H), 8,54 (s l, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,57 - 3,77 (m, 4 H), 2,03 - 2,24 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,93 min.; M+H = 425,2
260		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 3,97 - 4,14 (m, 4 H), 2,95 (s, 6 H), 0,65 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,87 min.; M+H = 381,0
261		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,56 (dd, <i>J</i> = 8,28, 2,38 Hz, 2 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,57 Hz, 1 H), 7,64 (dt, <i>J</i> = 8,91, 3,26 Hz, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 10,79, 9,54 Hz, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H), 3,83 (t l, <i>J</i> = 13,30 Hz, 2 H), 3,59 (t l, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2 H), 2,60 (d l, <i>J</i> = 7,53 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 447,2
262		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,05 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 1,79 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2 H).

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		Método 1: TR = 2,84 min.; M+H = 434,9
263		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,45 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,41 (d l, <i>J</i> = 6,02 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,21 (d l, <i>J</i> = 10,92 Hz, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,70 (d l, <i>J</i> = 10,92 Hz, 2 H), 2,72 - 2,76 (m, 1 H), 1,88 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,49 min.; M+H = 427,3
264		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 - 8,96 (m, 2H), 8,84 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dtt, <i>J</i> = 57,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, <i>J</i> = 11,7, 8,7, 4,4 Hz, 1H). Método 1: TR = 1,69 min.; M+H = 385,2
265		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,34, 4,58 Hz, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,18 (t, <i>J</i> = 8,34 Hz, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 453,1
266		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,57 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,04, 9,16 Hz, 1 H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,54 (m, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,17 - 4,24 (m, 2 H), 3,95 - 4,13 (m, 4 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,44 min.; M+H = 410,3
267		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,86 (dd, <i>J</i> = 3,4, 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 0,5H), 8,67 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 0,5H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 7,66 (dddd, <i>J</i> = 8,8, 4,3, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 9,1, 3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 4,4, 0,8 Hz, 0,5H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 4,5, 0,9 Hz, 0,5H), 5,93 (dd, <i>J</i> = 9,2, 5,6 Hz, 0,5H), 5,73 (dd, <i>J</i> = 9,3, 6,1 Hz, 0,5H), 5,37 (dtt, <i>J</i> = 57,1, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, <i>J</i> = 10,3, 3,2, 1,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m,

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		¹ H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H). Método 2: TR = 0,66 min.; M+H = 427,2
268		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,80 - 5,03 (m, 1 H), 4,41 (t, J=12,29 Hz, 4 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,67 (m, 1 H), 1,27 (dd, J=13,27, 6,54 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 406,0
269		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,14 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J=6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,75, 1,69 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,22, 5,21 Hz, 1 H), 4,78 - 5,06 (m, 1 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 1 H). Método 1: TR = 2,80 min.; M+H = 392,2
270		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 5,26 - 5,54 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 3,29 - 3,33 (m, 1 H), 3,21 (d l, J = 5,01 Hz, 4 H), 3,11 (d l, J = 4,40 Hz, 4 H). Método 1: TR = 1,86 min.; M+H = 414,3
271		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,20 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,85 - 5,08 (m, 1 H), 4,47 (t, J=12,23 Hz, 4 H), 2,27 - 2,39 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 1 H), 1,33 (dq, J=13,11, 6,43 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,89 min.; M+H = 406,0
272		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1 H), 8,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,25 - 8,37 (m, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 1 H), 6,92 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 4,78 - 5,05 (m, 1 H), 4,03 (s, 4 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,23 - 1,33 (m, 1 H), 0,69 (s, 4 H).

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		Método 1: TR = 3,13 min.; M+H = 396,3
273		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,79, 1,77 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J=8,47, 3,53 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=11,00, 9,17 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,80 - 5,05 (m, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,48 - 1,67 (m, 1 H), 1,28 (dq, J=13,13, 6,67 Hz, 1 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 392,2
274		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,25, 9,17 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 2 H), 3,98 (q, J = 7,78 Hz, 6 H), 3,76 (dd l, J = 9,54, 4,77 Hz, 1 H), 2,19 (quin, J = 7,55 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,87 min.; M+H = 435,3
275		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 - 8,66 (m, 2 H), 8,32 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J = 9,08, 3,35 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,19, 9,23 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,24 - 5,50 (m, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 2 H), 3,99 (dd, J = 8,01, 5,44 Hz, 2 H), 3,50 - 3,84 (m, 4 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 1,97 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 467,3
276		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,53 (m, 1 H), 4,23 - 4,40 (m, 2 H), 3,94 - 4,12 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 364,0
277		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 2 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 7,81 (d l, J=7,34 Hz, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 7,37 (dd, J=7,46, 4,77 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,50 min.; M+H = 459,0

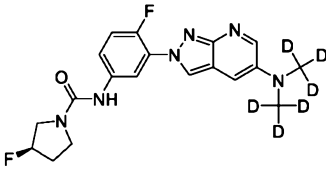
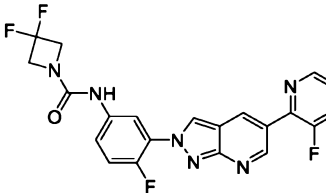
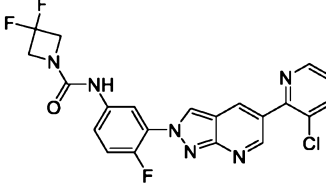
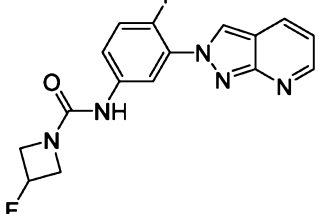
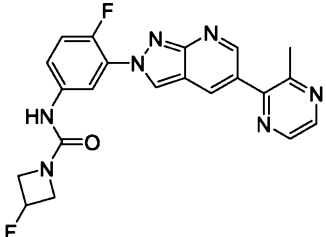
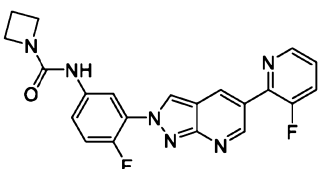
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
278		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,93 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,60 (td, J=6,91, 3,30 Hz, 2 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,46 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=11,07, 9,23 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=7,58, 4,77 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,61 min.; M+H = 446,1
279		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 2H), 3,64 (qt, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
280		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=5,77 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=5,52, 2,01 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=12,17 Hz, 4 H), 4,04 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,76 min.; M+H = 386,0
281		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1 H), 9,47 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,71 - 8,77 (m, 1 H), 8,49 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,76, 1,83 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=5,62, 1,96 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 4,49 (t, J=12,72 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,81 min.; M+H = 408,0
282		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,42 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,26 - 8,32 (m, 2 H), 7,66 (dd, J=5,77, 2,01 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 8 H), 2,17 - 2,28 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,93 min.; M+H = 376,0
283		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,90 - 9,00 (m, 2 H), 8,70 - 8,79 (m, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,72, 1,88 Hz, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, J=9,03 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, J=7,53, 4,77, 1,00 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,25 - 4,42 (m, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,69 min.; M+H = 423,0

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
284		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,99, 2,51 Hz, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,05 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (t l, <i>J</i> = 12,23 Hz, 4 H), 3,96 (t l, <i>J</i> = 7,52 Hz, 4 H), 2,08 - 2,32 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,81 min.; M+H = 419,2
285		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (d, <i>J</i> = 1,96 Hz, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,73 (d l, <i>J</i> = 4,04 Hz, 1 H), 8,12 (d l, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H), 7,94 (t l, <i>J</i> = 7,15 Hz, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,86, 2,26 Hz, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,93 Hz, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 6,97, 5,01 Hz, 1 H), 3,97 (t l, <i>J</i> = 7,46 Hz, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,55 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,69 min.; M+H = 405,2
286		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,57 Hz, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,32 Hz, 1 H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,86, 2,38 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,96 (t l, <i>J</i> = 7,58 Hz, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,61 Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,98 min.; M+H = 409,3
287		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 3,97 - 4,05 (m, 8 H), 2,18 - 2,23 (m, 2 H), 0,69 (s, 4 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 375,1
288		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,03 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 4,92 (ddt, <i>J</i> = 2,7, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,74 (td, <i>J</i> = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,57 (m, 4H). Método 2: TR = 0,89 min.; M+H = 396,0
289		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,05 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 5,20 - 5,12 (m, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 4H), 3,99 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 10,6, 3,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,59 (dd, <i>J</i> = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, <i>J</i> =

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		7,7 Hz, 2H). Método 2: TR = 0,74 min.; M+H = 398,0
290		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> = 12,23 Hz, 4 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,73 min.; LCMS: M+H = 403,2
291		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,63 (m, 2 H), 4,20 - 4,37 (m, 4 H), 3,93 - 4,09 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,63 min.; M+H = 403,2
292		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,66 (m, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 2 H), 3,89 - 4,09 (m, 6 H), 2,12 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,63 min.; M+H = 385,3
293		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (s, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,44 (s l, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 3,96 - 4,11 (m, 2 H), 3,29 (d l, <i>J</i> =9,03 Hz, 2 H), 2,91 (d l, <i>J</i> =8,28 Hz, 3 H), 1,96 (d l, <i>J</i> =12,55 Hz, 2 H), 1,82 (d l, <i>J</i> =11,04 Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,51 min.; M+H = 413,2
294		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 9,42 (d, <i>J</i> =1,25 Hz, 1 H), 9,01 - 9,13 (m, 3 H), 8,76 - 8,83 (m, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,29 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,57 (m, 1 H), 4,21 - 4,46 (m, 2 H), 3,92 - 4,15 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,53 min.; M+H = 408,1
295		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,14 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> =1,00 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,38 (dd, <i>J</i> =11,04, 9,03 Hz, 1 H), 5,27 - 5,51 (m, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, 2 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H). Método 1: TR = 1,95 min.; M+H =

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		396,1
296		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,69 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,27 - 7,43 (m, 6 H), 5,26 - 5,49 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,11 (d l, J=11,74 Hz, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,82 - 2,01 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,16 min.; M+H = 503,2
297		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s l, 1 H), 9,08 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 2 H), 7,69 (ddd, J=9,16, 4,14, 2,76 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 4,26 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,69 min.; M+H = 396,1
298		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,94 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 5,26 - 5,53 (m, 1 H), 4,22 - 4,51 (m, 6 H), 3,91 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 421,2
299		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 8 H) Método 1: TR = 2,90 min.; M+H = 439,2
300		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 - 8,65 (m, 2 H) 8,35 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 8,22 (dd, J=7,09, 2,70 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,42 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 5,27 - 5,47 (m, 1 H) 4,40 (t, J=12,23 Hz, 4 H) 3,39 - 3,76 (m, 4 H) 1,98 - 2,25 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,73 min.; M+H = 435,3
301		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,11 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=6,72, 2,57 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,37 (dd, J=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,33 - 4,48 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H). Método 1: TR = 1,97 min.; M+H = 410,2

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
302		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,55 - 8,62 (m, 2 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 8,97, 3,42 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,64 (m, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 2,10 - 2,22 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,83 min.; M+H = 417,1
303		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,42 - 5,64 (m, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> = 12,67 Hz, 4 H), 4,21 - 4,33 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,74 min.; M+H = 421,3
304		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,84 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,25 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,29 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H). Método 2: TR = 0,75 min.; M+H = 410,2
305		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,69 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,08 (d l, <i>J</i> =11,80 Hz, 2 H), 2,70 - 2,86 (m, 1 H), 2,24 (td, <i>J</i> =11,86, 2,38 Hz, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 1,81 - 1,93 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,64 min.; M+H = 521,2
306		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 - 8,74 (m, 2 H), 8,54 (d, <i>J</i> =2,69 Hz, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> =7,21, 2,81 Hz, 1 H), 7,59 - 7,77 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H), 3,98 (t, <i>J</i> =7,58 Hz, 4 H), 2,20 (t, <i>J</i> =7,58 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,62 min.; M+H = 361,2
307		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> =11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,72 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,73 min.; M+H = 397,2

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
308		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H) 8,55 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,21, 2,81 Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,25, 9,05 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 3,51 - 3,77 (m, 4 H), 2,04 - 2,25 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,79 min.; M+H = 393,2
309		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 2 H), 9,06 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d l, J=4,27 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=11,42, 8,41 Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 4,42 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,85 min.; M+H = 443,1
310		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (s, 1 H), 9,02 (dd, J=16,81, 2,01 Hz, 2 H), 8,64 - 8,75 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 4,43 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 459,1
311		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,72 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,20 (dd, J=8,41, 4,14 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,41 min.; M+H = 330,1
312		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 - 9,06 (m, 3 H), 8,54 - 8,68 (m, 3 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,38 Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 (t, J=10,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,42 (m, 2 H), 3,94 - 4,14 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,48 min.; M+H = 422,1
313		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,04 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,63 (d l, J=4,52 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,92, 8,91 Hz, 1 H), 7,73 (dt, J=9,03, 3,39 Hz, 1 H), 7,55 (dt, J=8,34, 4,24 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 4 H), 2,21 (quin, J=7,53 Hz, 2 H). Método 2: TR = 0,85 min.; M+H = 407,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
314		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,22 - 4,43 (m, 2 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,63 min.; M+H = 379,3
315		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,72 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,68 - 7,82 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 3,99 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,21 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,73 min.; M+H = 423,1
316		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J=4,65, 1,47 Hz, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 2 H), 8,32 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,19, 1,35 Hz, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 5,26 - 5,52 (m, 1 H), 3,40 - 3,81 (m, 4 H), 2,01 - 2,28 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,89 min.; M+H = 455,2
317		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (dd, J=2,20, 1,22 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,80 - 8,86 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,63 (dt, J=4,65, 1,71 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,93 (ddd, J=11,68, 8,38, 1,22 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 7,55 (dt, J=8,38, 4,25 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=11,25, 9,05 Hz, 1 H), 5,26 - 5,54 (m, 1 H), 3,42 - 3,80 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,87 min.; M+H = 439,1
318		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,65 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=6,72, 2,81 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=2,08, 1,10 Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,36 (dd, J=11,00, 9,05 Hz, 1 H), 5,26 - 5,51 (m, 1 H), 4,33 - 4,48 (m, 2 H), 4,06 - 4,23 (m, 2 H), 2,50 (d, J=0,98 Hz, 3 H). Método 1: TR = 2,62 min.; M+H = 344,1
319		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 - 9,35 (m, 1 H), 8,94 - 9,07 (m, 2 H), 8,64 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 6,61 - 6,68 (m, 1 H), 5,27 - 5,61 (m, 1 H), 4,23 - 4,43 (m, 2 H), 3,95 - 4,14 (m, 2 H).

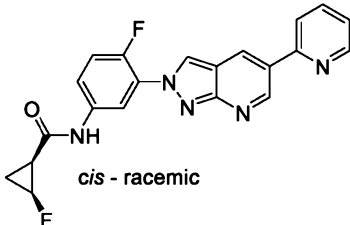
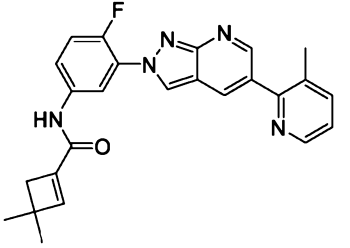
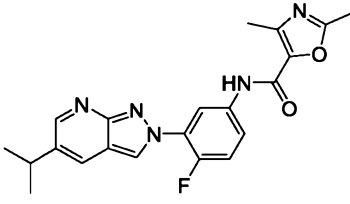
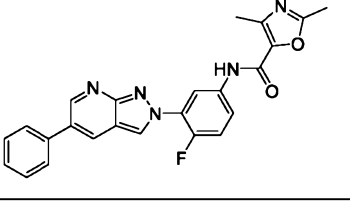
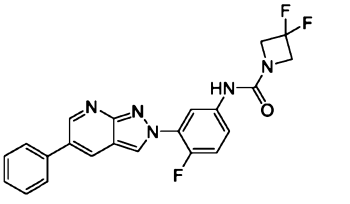
Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		Método 1: TR = 2,59 min.; M+H = 396,1
320		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,86 - 8,91 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 380,1
321		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,94 - 9,07 (m, 2 H), 8,88 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,67 - 7,80 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,27 - 5,56 (m, 1 H), 4,23 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,13 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,83 min.; M+H = 398,0
322		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,32 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 3,41 - 3,78 (m, 4 H), 1,98 - 2,30 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,83 min.; M+H = 412,1
323		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Hz, 2 H), 8,51 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,86 (s l, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,04, 9,29 Hz, 1 H), 7,19 (s l, 1 H), 5,26 - 5,57 (m, 1 H), 4,26 - 4,44 (m, 2 H), 3,94 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: TR = 1,83 min.; M+H = 396,1
324		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s l, 1 H), 9,15 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,89 (dd, J=2,26, 1,00 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,63 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 2: TR = 0,98 min.; M+H = 416,0
325		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 2 H), 3,78 (tt, J=7,34, 3,79 Hz, 1 H), 0,96 - 1,17 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,73 min.; M+H = 436,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
326		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1 H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,38 Hz, 1 H), 8,29 - 8,41 (m, 2 H), 7,66 (d l, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,17 Hz, 4 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 0,83 (d l, <i>J</i> = 6,02 Hz, 4 H). Método 2: TR = 0,93 min.; M+H = 388,2
327		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,26 - 8,39 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,67 (m, 1 H), 4,19 - 4,35 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 0,83 (d l, <i>J</i> = 5,90 Hz, 4 H). Método 1: TR = 2,79 min.; M+H = 370,2
328		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,97 (d, <i>J</i> = 2,44 Hz, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,44 - 7,56 (m, 2 H), 5,29 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,11 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H). Método 1: TR = 1,87 min.; M+H = 410,1
329		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H), 8,97 - 9,05 (m, 2 H), 8,91 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> = 3,18 Hz, 1 H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,93, 4,28 Hz, 1 H), 7,92 (td, <i>J</i> = 8,80, 2,93 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 11,25, 9,05 Hz, 1 H), 5,29 - 5,53 (m, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 3,95 - 4,12 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,88 min.; M+H = 425,0
330		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H), 9,00 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H), 8,90 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H), 8,70 - 8,81 (m, 2 H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,80, 4,16 Hz, 1 H), 7,91 (td, <i>J</i> = 8,68, 2,93 Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,13, 9,17 Hz, 1 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 4 H), 2,21 (quin, <i>J</i> = 7,52 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,82 min.; M+H = 407,0
331		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,63 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 1,79 (quin, <i>J</i> = 6,24 Hz, 1 H) 0,79 - 0,87 (m, 4 H). Método 2: TR = 0,85 min.; M+H = 340,2
332		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 9,18 (d, <i>J</i> = 0,88 Hz, 1 H), 8,97 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H) 8,69 - 8,81

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		(m, 1 H) 8,54 (dd, $J = 4,52, 1,88$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 7,09, 2,57$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 10,98, 8,85$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H), 0,67 - 0,85 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,85 min.; M+H = 392,2
333		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1 H), 9,03 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H), 8,99 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H), 8,65 - 8,73 (m, 2 H), 8,41 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 0,80 - 0,88 (m, 4 H). Método 1: TR = 2,87 min.; M+H = 408,2
334		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1 H), 9,00 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,94 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,62 (dd, $J = 7,09, 2,45$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 3,67$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 11,00, 9,05$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 7,70, 4,77$ Hz, 1 H), 5,83 (t, $J = 5,99$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J = 6,11$ Hz, 2 H), 2,45 (s, 6 H). Método 1: TR = 2,57 min.; M+H = 459,0
335		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1 H), 9,03 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,98 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,65 (dd, $J = 4,65, 1,71$ Hz, 1 H), 8,61 (dd, $J = 7,09, 2,45$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,00 - 8,07 (m, 1 H), 7,94 (dt, $J = 9,05, 3,42$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 11,00, 9,29$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,70, 4,77$ Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Método 1: TR = 2,49 min.; M+H = 458,9
336		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H), 8,99 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H), 8,93 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J = 4,04$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,30 (dd, $J = 6,97, 2,57$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 7,95$ Hz, 1 H), 7,95 (td, $J = 7,76, 1,71$ Hz, 1 H), 7,74 (dt, $J = 8,99, 3,45$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 1,86 (s, 4 H) Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 403,3
337		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J = 7,09, 2,57$ Hz, 1 H), 7,67 (dt, $J = 8,60, 3,54$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 11,29, 9,16$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,46 - 3,49 (m, 4 H), 1,86 (t, $J = 6,34$ Hz, 4 H), 0,68 (s, 4 H), M+H = 407,3

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
338		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,25, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,23 Hz, 4 H), 3,38 - 3,41 (m, 4 H), 1,86 (t l, <i>J</i> = 6,48 Hz, 4 H) Método 1: TR = 2,86 min.; M+H = 417,0
339		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, <i>J</i> =2,64 Hz, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> =2,89 Hz, 1 H), 8,32 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> =11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 4,79 - 5,06 (m, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,23 Hz, 4 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,27 (dq, <i>J</i> =13,11, 6,46 Hz, 1 H). Método 2: TR = 0,97 min.; M+H = 406,2
340		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,12 (s, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> =2,20 Hz, 1 H), 8,41 - 8,47 (m, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =1,96 Hz, 1 H), 8,24 (d, <i>J</i> =5,62 Hz, 1 H), 7,64 (dd, <i>J</i> =5,75, 2,08 Hz, 1 H), 5,13 - 5,36 (m, 1 H), 3,48 - 3,79 (m, 4 H), 1,99 - 2,28 (m, 2 H). Método 2: TR = 0,90 min.; M+H = 405,1, 407,1
341		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (d, <i>J</i> =2,20 Hz, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,95 (d, <i>J</i> =2,45 Hz, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> =3,91 Hz, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> =1,71 Hz, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> =5,62 Hz, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, <i>J</i> =7,70, 1,71 Hz, 1 H), 7,74 (dd, <i>J</i> =5,62, 1,96 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,05 (t, <i>J</i> =7,58 Hz, 4 H), 2,23 (quin, <i>J</i> =7,58 Hz, 2 H). Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 372,0
342		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 - 9,50 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> =4,02 Hz, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> =5,77 Hz, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,03 Hz, 1 H), 7,97 (td, <i>J</i> =7,78, 1,76 Hz, 1 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =5,65, 1,88 Hz, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> =6,78, 4,77 Hz, 1 H), 5,31 - 5,54 (m, 1 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 4,01 - 4,17 (m, 2 H). Método 1: TR = 2,67 min.; M+H = 390,0
343		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,30 - 8,35 (m, 2 H), 7,63 (d l, <i>J</i> =8,41 Hz, 1 H), 7,59 (d l, <i>J</i> =8,03 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,23 Hz, 4 H), 3,99 (t, <i>J</i> =7,53 Hz, 4 H), 2,21 (quin, <i>J</i> =7,56 Hz, 2 H).

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
		Método 2: TR = 0,84 min.; M+H = 385,2
344		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,70 - 8,78 (m, 2 H), 8,36 - 8,42 (m, 1 H), 8,14 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,95 (td, J=7,73, 1,77 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=7,15, 5,20 Hz, 1 H), 4,01 (t, J=7,58 Hz, 4 H), 2,22 (quin, J=7,58 Hz, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 1,19 - 1,34 (m, 1 H), 1,00 - 1,08 (m, 1 H), 0,85 (t, J=7,40 Hz, 1 H). Método 2: TR = 0,74 min.; M+H = 371,0
345		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,08 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 8,97 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,92 - 8,79 (m, 2H), 8,31 - 8,15 (m, 2H), 8,08 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H). Método 1: TR = 2,71 min.; M+H = 412,10
346		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,85 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 7,4, 4,3 Hz, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,12 - 0,84 (m, 4H). Método 1: TR = 2,85 min.; M+H = 400,1
347		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). Método 1: TR = 3,08 min.; M+H = 414,1
348		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 1,0 Hz, 4H). Mé- todo 2: TR = 0,83 min.; M+H = 399,1

Comp.Nº	Estrutura	¹ H RMN e tempo de retenção de HPLC e/ou EM
349	 <i>cis - racemic</i>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 4,98 (dtd, <i>J</i> = 66,2, 6,2, 3,7 Hz, 1H), 2,04 (ddt, <i>J</i> = 9,2, 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,67 (dtd, <i>J</i> = 23,2, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,19 (ddt, <i>J</i> = 12,5, 9,2, 6,4 Hz, 1H). Método 2: TR = 0,80 min.; M+H = 392,1
350		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,19 (s, 6H). Método 2: TR = 0,90 min.; M+H = 428,1
351		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,52 (s l, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =2,64 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,56 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,56 (dd, <i>J</i> =11,11, 9,10 Hz, 1 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 2,50 - 2,51 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,90 Hz, 6 H); M+H = 394,1
352		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 9,00-8,99 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,84-8,83 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,50-8,49 (d, <i>J</i> =2,0, 1H), 8,47-8,45 (dd, <i>J</i> =2,4, 6,8, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); M+H = 428,1
353		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,25 (s, 1H), 9,06-9,05 (d, <i>J</i> =2,8, 1H), 8,96-8,95 (d, <i>J</i> =2,0, 1H), 8,52-8,51 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,80-7,78 (d, <i>J</i> =7,2, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,44-4,38 (t, <i>J</i> =16,4, 4H).

ENSAIOS BIOLÓGICOS

[0247] Os ensaios descritos no presente documento ilustram e não limitam o escopo da invenção.

Abreviações

[0248] As abreviações como usadas abaixo no presente documento têm o significado correspondente:

CPRG	Vermelho de clorofenol- β -D-galactopiranosídeo
ATP	trifosfato de adenosina
BSA	albumina sérica bovina
DMSO	dimetilsulfóxido
SFB	soro fetal bovino
PBS	solução salina tamponada de fosfato
RPMI 1640	meio 1640 do Roswell Park Memorial Institute (RPMI)

Ensaio *in vitro* para inibição do crescimento de amastigota axênico de *Leishmania donovani*

[0249] Parasitas amastigotas axênicos de *Leishmania donovani* são cultivados a 37°C, 5% de CO₂ em meio feito de RPMI 1640, L-glutamina 4 mM, 20% de SFB inativado por calor, 100 unidades/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina, ácido fólico 23 µM, adenosina 100 µM, D-glicose 22 mM, MES 25 mM. O pH do meio é ajustado para 5,5 a 37°C usando HCl. 20 µL de meio são primeiro adicionados a placas de 384 poços e 100 nL dos compostos da invenção em DMSO são adicionados aos poços das placas. Ao mesmo tempo, compostos de controle e DMSO são adicionados às placas para servirem como os controles positivo e negativo, respectivamente. 40 µL de cultura parasitária (9600 parasitas) são então adicionados aos poços das placas. As placas são então colocadas em incubadoras. Após dois dias de incubação, 20 µL de Cell TiterGlo® (Promega) são adicionados aos poços das placas. O sinal de luminescência de cada poço é medido usando o leitor Envision (Perkin Elmer).

Ensaio para inibição de parasitemia de *Leishmania donovani* em macrófagos de camundongo

[0250] O ensaio mede o aumento do número de parasitas no poço de placa avaliado usando um corante intercalante de DNA, corante SYBR Green I® (INVITROGEN) para corar os núcleos de células de *Leishmania*. A cepa de *L. donovani* H_{U3} é propagada por infecção de

camundongos BALB/c por injeção na veia caudal de 10^7 parasitas de *Leishmania*. Permite-se que os camundongos infectados desenvolvam a infecção durante 9 a 11 semanas pós-infecção. Durante esse tempo, os parasitas se acumulam nos baços dos camundongos infectados em números grandes, e os camundongos infectados servem como a fonte dos parasitas para a medição *in vitro* das eficácias dos compostos. Para avaliar um composto quanto à atividade antileishmanial, macrófagos peritoneais isolados de camundongos BALB/c não infectados são semeados em placas de 384 poços a uma densidade de 2×10^4 macrófagos por poço em 25 mL de meio (RPMI 1640, 10% de albumina sérica fetal, HEPES 10 mM, piruvato de sódio 1 mM, 1% de Pen/Estrep). Subsequentemente, as placas semeadas são colocadas em uma incubadora configurada para manter uma temperatura de 37°C e atmosfera com 5% de CO₂.

[0251] No dia seguinte, parasitas de *Leishmania* são isolados dos baços de camundongos infectados durante 9 a 11 semanas e 4×10^5 parasitas isolados em 10 mL do meio acima são adicionados a cada poço de placa. As placas são então retornadas às incubadoras e permite-se que a infecção proceda durante 24 horas. Após a infecção dos macrófagos terminar, 5 mL dos compostos da invenção no meio acima, que também contém 5% de DMSO, são adicionados aos poços das placas contendo macrófagos infectados. Ao mesmo tempo, compostos de controle (miltefosina e anfotericina B) e DMSO são adicionados às placas para servirem como os controles positivo e negativo, respectivamente. Após a adição dos compostos, as placas são retornadas à incubadora e células infectadas com parasitas são cultivadas durante 5 dias. Ao final do cultivo, 40 mL de paraformaldeído a 8% são adicionados aos poços das placas e incubados durante 15 min à temperatura ambiente. Após a incubação, o paraformaldeído dos poços das placas é aspirado, e 40 mL de PBS contendo 0,2% de Triton X-100 são adicionados aos

poços. Após 15 min de incubação, a solução é aspirada novamente dos poços e substituída por solução do corante Sybr® Green em PBS (diluição 1:125.000). Imagens são obtidas de células infectadas com microscópio de alto conteúdo Evotec Opera e o número de parasitas no poço é determinado por contagem dos núcleos dos parasitas visualizados por marcação com o corante Sybr® Green.

Ensaio para inibição do crescimento do parasita cinetoplastídeo *Trypanosoma cruzi*

[0252] Os compostos da invenção podem ser avaliados quanto à atividade inibidora contra amastigotas de *Trypanosoma cruzi* cultivados em células de fibroblastos 3T3. O ensaio é realizado usando o estágio de mamífero (amastigotas) de *T. cruzi* que se replica no espaço intracelular de células hospedeiras. As células hospedeiras são inicialmente infectadas com os tripomastigotas derivados de cultura que invadem rapidamente e depois se dividem como amastigotas. O protocolo faz uso da cepa Tulahuen de *T. cruzi* que foi manipulada para expressar o gene de beta-galactosidade de *E. coli* (Lac-Z) (Antimicrob. Agents Chemother. 40:2592, 1996). Isso permite que seja realizada uma leitura colorimétrica usando o substrato CPRG e um leitor de absorbância de placas.

[0253] Células de fibroblastos 3T3 são ressuspensas em meio RPMI-1640 sem meio de vermelho de fenol suplementado com 10% de SFB (inativado por calor), 100 µg/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina. Quarenta µL da suspensão (1.000 células) são adicionados a placas de 384 poços e incubados ao longo da noite a uma temperatura de 37°C e em atmosfera contendo 5% de CO₂. No dia seguinte, 100 nL dos compostos da invenção em DMSO são adicionados a poços das placas contendo células 3T3. Ao mesmo tempo, compostos de controle (benznidazol e nifurtimox) e DMSO são adicionados às placas para servirem como os controles positivo e negativo, respectivamente. Após isso, 10 µL de meio contendo 10.000 tripomastigotas de *T. cruzi* são

adicionados a cada poço das placas e as placas são colocadas novamente nas incubadoras. Após 6 dias de incubação, 10 µL de solução de reagente (CPRG 0,6 mM, 0,6% de NP-40 em PBS) são adicionados às placas e incubados à temperatura ambiente durante 2 horas. A absorbância é então medida em fluorímetro SpectraMax GEMINI para determinar o número relativo de células de *T. cruzi* presentes em cada poço das placas.

Ensaio para inibição do crescimento contra *Trypanosoma brucei brucei*

[0254] A proliferação é quantificada pela adição de Cell TiterGlo® (Promega®), um ensaio de viabilidade celular luminescente que mede o número de células viáveis na cultura com base na quantificação da quantidade de ATP celular, o qual é um indicador de células metabolicamente ativas.

[0255] A cepa de *Trypanosoma brucei brucei* (Lister 427) foi cultivada em meio Hirumi 9 (HMI-9) suplementado com 10% v/v de soro fetal bovino (SFB) e 10% v/v de Serum Plus. Para medição da inibição da proliferação celular, os compostos de teste foram diluídos três vezes em série em duplicata em placas brancas de 384 poços, resultando em 10 diluições para cada composto. Um volume de 40 µL de cultura de *T. b. brucei* (10.000 parasitas/mL) foi adicionado a cada poço, e as placas de ensaio foram incubadas a 37°C durante 2 dias em uma incubadora de CO₂. A inibição do crescimento foi monitorada por medição dos níveis de ATP, o qual é usado como um marcador substituto para crescimento. Unidades relativas de luminescência foram medidas usando TECAN® M1000 30 min após a adição de 40 µL de Cell TiterGlo®. Os valores de CI₅₀ foram determinados por análise dos dados usando o programa HELIOS. A CI₅₀ é definida como a concentração mais baixa do composto que inibiu 50% do crescimento da cepa de *T. b. brucei* do tipo selvagem em comparação aos controles não tratados.

[0256] A Tabela 3 mostra a eficácia inibidora dos compostos (CE₅₀) contra amastigotas axênicos de *L. donovani in vitro* (coluna 2); *L. donovani* em macrófagos peritoneais de camundongo (coluna 3); *T. cruzi* (coluna 4); e *T. brucei brucei* (coluna 5). Os compostos da invenção têm uma CE₅₀ que varia de >10 µM a <0,01 µM. Em modalidades particulares, os compostos da invenção têm uma CE₅₀ <1 µM, <500 nM, <100 nM ou < 50 nM.

Tabela 3

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
1	0,0071	n.d.	0,0052	<0,023
2	0,003	0,0044	0,0010	<0,023
3	0,0018	0,0020	0,0016	<0,023
4	0,0013	n.d.	0,0010	<0,023
5	0,0036	n.d.	0,0053	<0,023
6	0,012	n.d.	0,0099	<0,023
7	0,0077	0,004	0,0016	<0,023
8	0,0077	0,0033	0,0045	<0,023
9	0,0087	0,011	0,0098	0,035
10	0,016	0,0078	0,0048	<0,023
11	0,0028	n.d.	0,0010	>50
12	0,041	n.d.	n.d.	<0,023
13	0,071	n.d.	n.d.	<0,023
14	0,012	0,0097	0,0020	<0,023
15	0,013	0,017	0,005	<0,023
16	0,089	n.d.	0,012	n.d.
17	0,064	n.d.	0,016	n.d.
18	0,29	n.d.	0,16	n.d.
19	0,011	0,081	0,011	<0,023
20	0,010	0,037	0,0042	<0,023
21	0,0077	0,0065	0,0017	<0,023
22	0,028	21	0,0072	<0,023
23	0,14	0,11	0,078	<0,023
24	0,88	1,0	0,44	0,61
25	0,021	0,047	0,017	<0,023
26	0,0096	n.d.	0,012	<0,023
27	0,033	0,015	0,038	<0,023

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
28	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
29	0,0082	0,0097	0,011	<0,023
30	0,59	n.d.	n.d.	n.d.
31	0,0062	n.d.	0,0083	<0,023
32	0,012	0,013	0,005	<0,023
33	0,29	0,56	0,72	0,28
34	0,20	0,27	0,16	0,15
35	0,58	0,52	0,38	0,85
36	0,21	0,25	n.d.	n.d.
37	0,023	n.d.	0,026	<0,023
38	0,031	0,033	0,062	0,024
39	0,0024	0,0038	0,0020	<0,023
40	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
41	0,02	n.d.	n.d.	n.d.
42	0,0030	0,006	0,0018	<0,023
43	0,0047	n.d.	0,0052	n.d.
44	0,029	0,032	0,022	n.d.
45	0,04	n.d.	0,028	<0,023
46	0,0084	0,0035	0,0017	<0,023
47	0,023	0,027	0,0028	n.d.
48	0,35	0,33	0,29	0,050
49	25	12	12	3,4
50	0,078	0,10	0,079	<0,023
51	0,015	n.d.	0,019	<0,023
52	0,019	0,011	0,013	<0,023
53	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
54	0,028	n.d.	0,0041	n.d.
55	0,057	0,035	0,0063	n.d.
56	0,24	0,55	n.d.	n.d.
57	0,71	n.d.	0,36	n.d.
58	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
59	0,068	0,021	0,0047	<0,023
60	2,0	2,4	0,44	1,3
61	0,24	n.d.	0,052	n.d.
62	0,039	n.d.	0,0051	<0,023
63	0,089	0,09	0,014	n.d.
64	0,0022	0,0039	0,0010	<0,023
65	1,0	1,2	0,96	1,4

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
66	0,74	0,87	0,15	0,12
67	0,21	0,31	0,042	>50
68	2,2	2,8	0,16	0,51
69	0,17	0,15	0,068	0,04
70	0,14	0,10	0,022	0,038
71	4,8	2,8	1,4	3,0
72	2,1	1,4	0,18	0,42
73	0,10	0,22	0,057	0,037
74	0,76	0,82	0,057	0,11
75	0,20	0,17	0,12	0,17
76	1,1	0,93	0,41	0,48
77	17	n.d.	6,5	8,5
78	0,80	0,87	0,45	0,53
79	3,0	2,4	0,14	0,35
80	0,41	0,41	0,092	0,17
81	3,16	3,6	0,42	0,36
82	0,47	0,31	0,059	0,054
83	0,014	0,0070	0,0073	<0,023
84	2,4	6,9	3,7	2,03
85	1,2	0,75	0,15	0,18
86	0,13	0,12	0,014	<0,023
87	0,062	0,071	0,016	<0,023
88	5,3	3,2	1,8	1,5
89	0,47	0,27	0,032	0,033
90	0,28	0,31	0,14	0,077
91	0,0087	0,0086	0,0041	<0,023
92	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
93	0,034	0,032	0,0070	<0,023
94	0,012	0,0081	0,0018	<0,023
95	0,42	0,35	0,17	0,085
96	0,023	0,021	0,018	<0,023
97	0,012	0,44	0,0088	<0,023
98	0,025	0,023	0,015	<0,023
99	0,0013	0,0020	0,0010	>50
100	0,0092	n.d.	0,0042	<0,023
101	0,30	0,31	0,13	0,15
102	0,11	n.d.	0,046	n.d.
103	0,68	0,40	0,15	0,31

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
104	3,1	2,1	1,2	4,2
105	0,72	0,89	0,43	0,38
106	0,13	0,085	0,061	>50
107	0,22	0,13	0,077	0,088
108	0,0033	0,004	0,0038	<0,023
109	0,074	n.d.	0,015	n.d.
110	0,64	n.d.	0,15	n.d.
111	8,7	n.d.	2,9	10
112	0,016	n.d.	0,0028	<0,023
113	0,037	n.d.	0,00522	n.d.
114	0,31	n.d.	0,045	0,054
115	0,15	n.d.	0,014	<0,023
116	3,1	n.d.	0,88	1,5
117	9,3	n.d.	5,5	13
118	0,69	n.d.	1,1	1,4
119	1,6	n.d.	4,5	13
120	5,2	n.d.	4,3	1,8
121	0,21	n.d.	n.d.	0,12
122	0,015	n.d.	0,0042	n.d.
123	0,0094	0,0089	0,0044	<0,023
124	0,018	n.d.	0,016	n.d.
125	0,044	0,031	0,034	<0,023
126	0,024	0,014	0,014	<0,023
127	0,025	0,017	0,0068	<0,023
128	0,38	0,19	0,14	0,18
129	0,029	0,031	0,015	<0,023
130	0,19	0,16	0,036	0,040
131	0,007	0,0051	0,0052	<0,023
132	0,011	0,007	0,013	<0,023
133	0,012	0,0080	0,0059	<0,023
134	0,023	0,0054	0,02	<0,023
135	0,0046	0,0086	0,0066	<0,023
136	0,030	0,019	0,17	<0,023
137	0,0088	0,0060	0,0051	<0,023
138	0,011	0,0057	0,047	<0,023
139	0,74	0,32	3,0	<0,023
140	0,10	0,041	0,023	<0,023
141	0,08	0,012	0,022	<0,023

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
142	7,8	9,2	11	4,3
143	0,15	0,11	n.d.	<0,023
144	0,023	0,023	0,017	<0,023
145	0,0054	0,0047	0,018	<0,023
146	0,026	0,012	0,085	<0,023
147	0,0061	0,026	0,0048	<0,023
148	0,0081	0,012	0,014	<0,023
149	0,011	0,0079	0,0054	<0,023
150	0,014	0,025	0,021	<0,023
151	0,06	0,013	0,012	<0,023
152	0,0037	0,0053	0,0017	<0,023
153	0,21	27	0,15	0,50
154	0,053	0,078	0,023	0,037
155	0,053	0,022	0,018	<0,023
156	0,0093	n.d.	0,0051	<0,023
157	0,025	0,018	0,013	<0,023
158	0,016	0,016	0,015	<0,023
159	0,013	0,017	0,037	<0,023
160	0,0043	0,0098	0,0051	<0,023
161	0,0077	0,0073	0,0098	<0,023
162	0,007	0,0045	0,0018	<0,023
163	0,0058	0,0041	0,0027	<0,023
164	0,006	0,01	0,0017	<0,023
165	0,010	0,010	0,04	<0,023
166	0,0025	0,0037	0,0017	<0,023
167	0,0029	0,0082	0,0022	<0,023
168	0,0032	0,0082	0,027	<0,023
169	0,010	0,030	0,014	<0,023
170	0,008	0,011	0,0046	<0,023
171	0,0095	0,016	0,047	<0,023
172	0,0067	0,011	0,033	<0,023
173	0,41	0,50	0,14	0,12
174	2	2,7	0,72	1,0
175	0,024	0,0081	0,0049	<0,023
176	0,071	0,069	0,0095	n.d.
177	0,027	n.d.	0,055	<0,023
178	0,16	n.d.	1,6	0,036
179	0,41	n.d.	0,043	<0,023

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
180	0,55	n.d.	3,9	0,038
181	0,025	n.d.	0,82	<0,023
182	0,0076	n.d.	0,0067	<0,023
183	0,012	n.d.	0,055	<0,023
184	0,0073	n.d.	n.d.	<0,023
185	0,2	n.d.	n.d.	<0,023
186	0,46	n.d.	n.d.	0,24
187	0,0013	n.d.	n.d.	<0,023
188	0,0024	n.d.	n.d.	<0,023
189	0,003	n.d.	n.d.	<0,023
190	n.d.	n.d.	n.d.	>50
191	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
192	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
193	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
194	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
195	0,010	0,0064	0,004	<0,023
196	0,076	27	0,012	<0,023
197	0,199	0,013	0,037	0,005
198	0,546	0,049	0,023	0,005
199	0,502	0,021	0,024	0,005
200	0,974	0,007	0,015	0,005
201	0,192	0,004	0,02	0,005
202	0,463	0,01	0,025	0,005
203	0,49	0,009	0,02	0,005
204	0,074	0,004	0,002	0,005
205	0,197	0,011	0,015	0,005
206	0,002	0,013	0,001	0,005
207	1,827	2,062	1,271	1,821
208	0,921	1,918	0,358	0,375
209	25,0	0,381	5,09	6,538
210	0,494	n.d.	0,079	n.d.
211	0,496	0,302	0,072	0,035
212	11,31	8,86	1,753	2,027
213	1,561	n.d.	0,363	n.d.
214	4,6	0,658	1,415	1,056
215	4,7	2,975	0,738	0,947
216	3,7	4,67	0,435	0,620
217	14,46	n.d.	4,35	n.d.

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
218	0,004	0,212	0,038	0,003
219	0,034	n.d.	0,015	0,017
220	0,015	n.d.	0,006	0,042
221	0,003	n.d.	0,001	0,009
222	0,08	n.d.	0,045	0,073
223	0,082	n.d.	0,037	0,064
224	0,111	n.d.	0,046	0,067
225	0,037	n.d.	0,05	0,238
226	0,134	n.d.	0,129	0,343
227	0,03	n.d.	0,011	0,059
228	0,031	n.d.	0,01	0,030
229	25,0	n.d.	15,55	12,500
230	0,037	0,022	0,047	0,005
231	0,034	0,113	0,126	0,006
232	0,012	0,01	0,012	0,005
233	0,013	0,01	0,005	0,004
234	0,027	0,003	0,009	0,005
235	0,011	0,01	0,011	0,005
236	0,264	29,67	20,0	1,463
237	0,016	0,009	0,021	0,005
238	0,025	0,032	0,033	0,005
239	1,761	0,009	0,01	0,005
240	0,579	0,027	0,021	0,005
241	1,191	0,006	0,003	0,005
242	1,972	0,106	0,007	0,013
243	2,105	0,065	0,082	0,005
244	0,55	0,021	0,014	0,005
245	0,311	1,491	0,951	0,062
246	0,535	0,379	2,845	0,396
247	0,04	0,023	0,014	0,005
248	0,117	0,008	0,011	0,005
249	0,864	0,125	0,11	0,005
250	0,043	0,01	0,001	0,005
251	0,024	n.d.	0,367	0,005
252	0,183	n.d.	0,022	0,005
253	0,003	n.d.	0,004	0,005
254	0,091	0,673	0,05	0,259
255	0,042	0,028	0,015	0,005

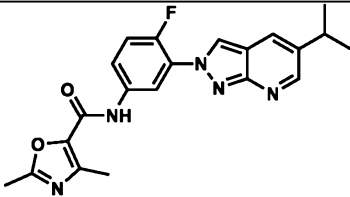
Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
256	0,011	0,038	0,005	0,027
257	0,014	0,007	0,002	0,004
258	0,023	0,039	0,012	0,028
259	0,012	0,016	0,003	0,004
260	0,221	0,224	0,049	0,043
261	0,004	n.d.	0,002	n.d.
262	0,033	n.d.	0,004	n.d.
263	0,012	0,068	0,045	0,010
264	0,357	13,68	0,48	0,384
265	0,003	0,004	0,002	0,001
266	0,008	0,029	0,065	0,005
267	1,713	13,83	9,4	0,081
268	0,084	0,273	0,082	0,116
269	0,019	0,032	0,009	0,020
270	0,233	2,174	1,703	0,079
271	0,12	0,003	0,144	0,388
272	0,131	0,085	0,114	0,351
273	0,027	0,006	0,017	0,045
274	0,002	0,003	0,001	0,001
275	0,003	0,003	0,001	0,001
276	0,029	0,1	0,021	0,033
277	0,04	0,138	0,144	0,082
278	0,007	n.d.	n.d.	0,013
279	0,01	n.d.	0,003	n.d.
280	0,033	0,028	0,048	0,040
281	0,009	0,026	0,015	0,014
282	0,034	0,07	0,04	0,027
283	0,007	0,019	0,005	0,008
284	0,027	0,056	0,015	0,015
285	0,004	0,009	0,003	0,004
286	0,025	0,047	0,014	0,030
287	0,021	0,03	0,021	0,010
288	0,176	n.d.	n.d.	0,260
289	0,199	n.d.	n.d.	0,208
290	0,007	0,004	0,004	0,004
291	0,01	0,005	0,005	0,005
292	0,005	0,008	0,003	0,005
293	6,82	17,61	1,207	0,167

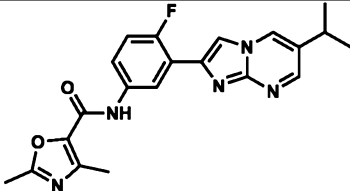
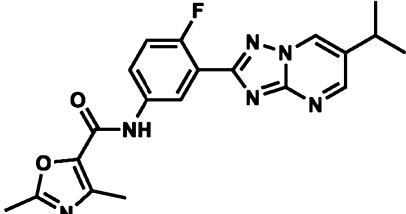
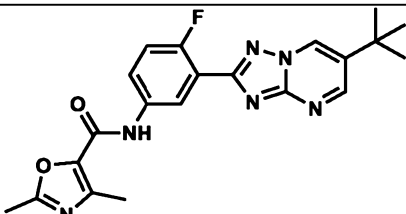
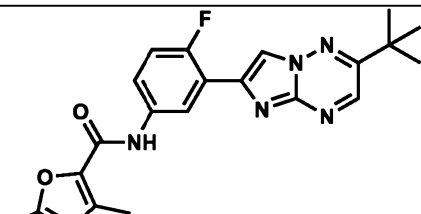
Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
294	0,004	0,004	0,005	0,005
295	0,292	1,973	4,29	0,038
296	0,216	0,002	0,005	0,005
297	0,105	0,472	0,73	0,005
298	0,014	0,004	0,004	0,004
299	0,029	0,007	0,014	0,005
300	0,022	0,006	0,004	0,003
301	0,073	0,097	0,472	0,008
302	0,118	0,015	0,002	0,005
303	0,49	0,015	0,01	0,005
304	0,004	0,003	0,03	0,005
305	0,11	0,003	0,001	0,005
306	0,09	0,004	0,002	0,005
307	0,281	0,012	0,016	0,005
308	0,568	0,002	0,004	0,005
309	0,001	0,002	0,001	0,005
310	0,002	0,002	0,001	0,005
311	0,058	0,033	0,031	0,027
312	0,003	0,002	0,004	0,033
313	0,001	0,002	0,001	0,005
314	0,242	0,006	0,005	n.d.
315	0,002	0,002	0,001	0,005
316	0,002	0,002	0,001	0,005
317	0,002	0,002	0,001	0,005
318	0,027	0,032	0,013	0,015
319	0,001	n.d.	0,001	0,005
320	0,008	n.d.	0,002	0,005
321	0,018	n.d.	0,011	0,005
322	0,012	n.d.	0,003	0,005
323	0,012	0,113	0,062	0,015
324	0,015	0,045	0,016	0,037
325	0,008	0,05	0,036	0,011
326	0,189	0,761	0,119	0,236
327	0,351	1,205	0,149	0,232
328	0,023	0,16	0,083	0,017
329	0,001	0,002	0,001	0,002
330	0,001	0,002	0,001	0,001
331	0,217	0,91	0,138	0,206

Comp. N.º	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (µM)	<i>L. donovani</i> em macrófagos de camundongo CE ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (µM)	<i>T. Brucei</i> (HAT) CE ₅₀ (µM)
332	0,028	0,075	0,015	0,038
333	0,043	n.d.	0,016	n.d.
334	0,236	1,866	1,459	0,269
335	0,013	0,111	0,47	0,036
336	0,002	0,004	0,001	0,001
337	n.d.	0,013	0,004	0,007
338	0,005	0,002	0,003	0,003
339	1,586	0,31	0,112	0,163
340	0,225	0,087	0,061	0,035
341	0,006	0,033	0,01	0,009
342	0,007	0,024	0,017	0,010
343	0,01	0,032	0,014	0,009
344	0,002	0,005	0,003	0,001
345	0,011	0,033	0,004	0,005
346	0,239	0,155	0,034	0,041
347	0,007	0,015	0,002	0,007
348	0,347	0,963	0,142	0,112
349	0,096	0,102	0,085	0,043
350	0,016	0,058	0,016	0,028
351	0,049	0,024	0,015	0,031
352	0,017	0,031	n.d.	0,039
353	0,005	0,004	n.d.	0,013

[0257] A Tabela 4 compara a atividade de um composto da Fórmula (I) com compostos que têm um núcleo diferente. Os valores de CE₅₀ são obtidos de ensaios descritos acima a menos que indicado de outro modo.

Tabela 4

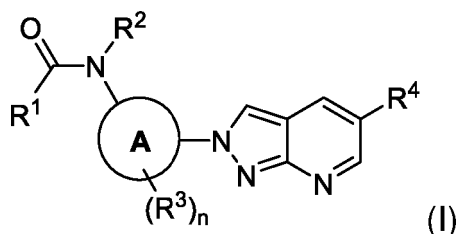
	Amastigotas de <i>L. donovani</i> CE ₅₀ (nM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner CE ₅₀ (nM)
	18 nM	15 nM

	Amastigotas de <i>L. dono-</i> <i>vani</i> CE ₅₀ (nM)	<i>T. cruzi</i> infeccioso de Bu- ckner CE ₅₀ (nM)
	180 nM	48 nM
	210 nM	45 nM
	80 nM	22 nM
	367 nM	57 nM

[0258] Entende-se que os exemplos e modalidades descritos no presente documento são apenas para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridas aos especialistas na técnica e deverão ser incluídas dentro do espírito e âmbito do presente pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes citados no presente documento são aqui incorporados por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo; em que

o Anel A é fenila ou piridinila;

R¹ é selecionado de:

(a) alquila C₁₋₆ que não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e cicloalquila C₃₋₆; e a referida cicloalquila C₃₋₆ não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

(b) alcóxi C₁₋₄ que não é substituído ou é substituído com haloalquila C₁₋₄;

(c) -NR^{5a}R^{5b} em que R^{5a} e R^{5b} são, independentemente, hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou haloalquila C₁₋₄; ou R^{5a} e R^{5b}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

em que a heterocicloalquila de 4 a 7 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 7 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel B espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 7 membros;

em que o Anel B é cicloalquila C₃₋₆ ou uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel;

(d) cicloalquila C₃₋₆ monocíclica, cicloalquenila C₃₋₆ ou espiropentila; cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄ e haloalquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄;

(e) fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; cada uma das quais não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, di-alkil(C₁₋₄)amino-alkila(C₁₋₄), alcóxi(C₁₋₄)alkila(C₁₋₄), hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆;

R² e R⁷ são, independentemente, hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R³ é hidrogênio ou halogênio, e n é 0 ou 1; e

R⁴ é selecionado de

(a) hidrogênio;

(b) halogênio;

(c) haloalquila C₁₋₆ ou alquila C₁₋₆ que não é substituída ou é substituída com cicloalquila C₃₋₆; e a referida cicloalquila C₃₋₆ não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

(d) -NR^{6a}R^{6b} em que R^{6a} é hidrogênio ou alquila C₁₋₄; R^{6b} é hidrogênio, alcóxi(C₁₋₄)carbonila, haloalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆ ou alquila C₁₋₄ que não é substituída ou é substituída com alcóxi C₁₋₄; ou

R^{6a} e R^{6b}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

em que a heterocicloalquila de 4 a 7 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, alcóxi(C₁₋₄)alquila(C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄, oxo, 1,1-dioxo, -C(O)-OR⁷ ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 7 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 7 membros;

em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C₃₋₆ e heterocicloalquila de 3 a 7 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e é independentemente não substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e oxo;

(e) cicloalquila C₃₋₆;

(f) heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; e não é substituída ou é substituída com -C(O)OR⁸,

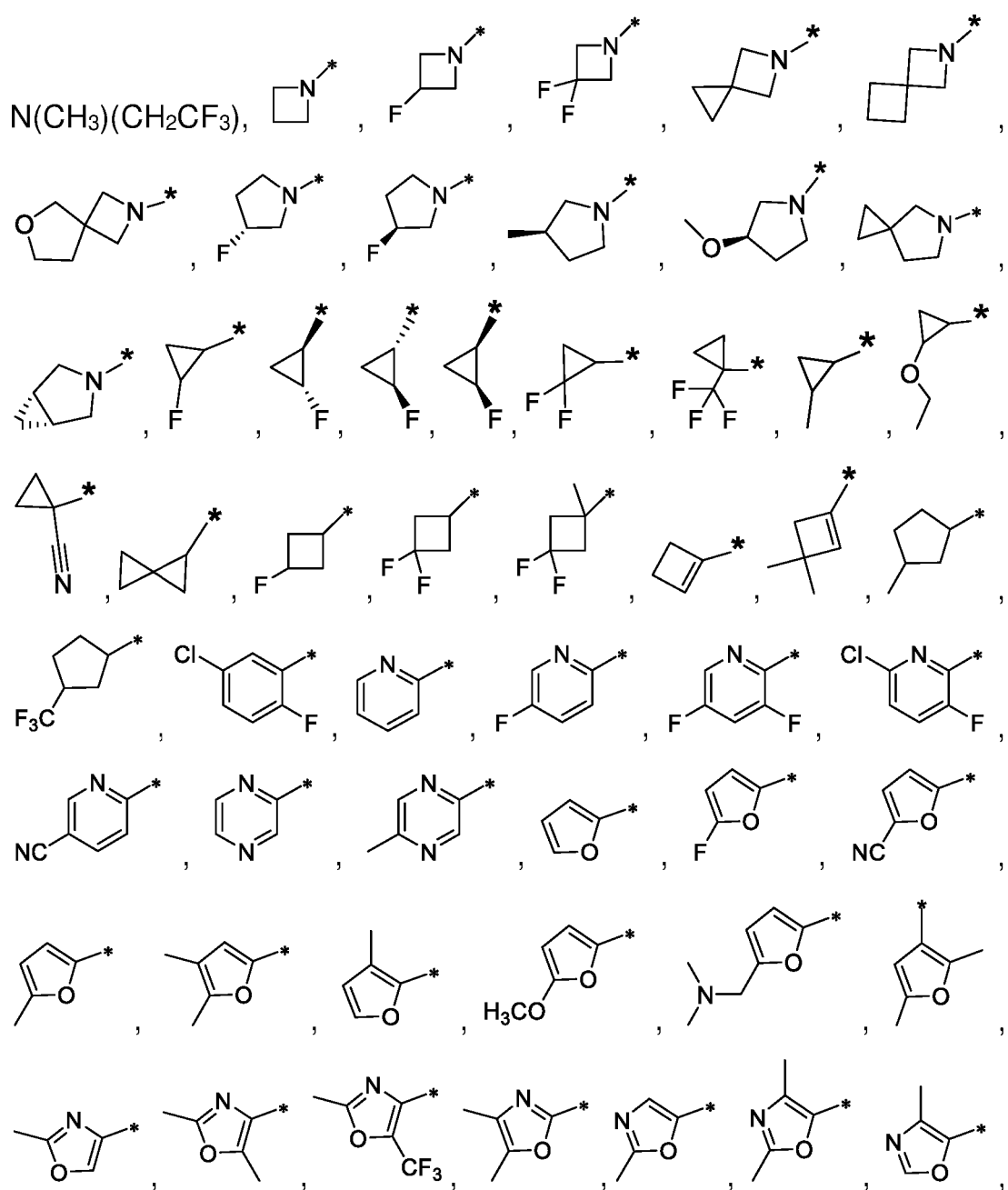
-C(O)R⁸ em que R⁸ é alquila C₁₋₄, e arilalquila(C₁₋₄) que não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes halo; e

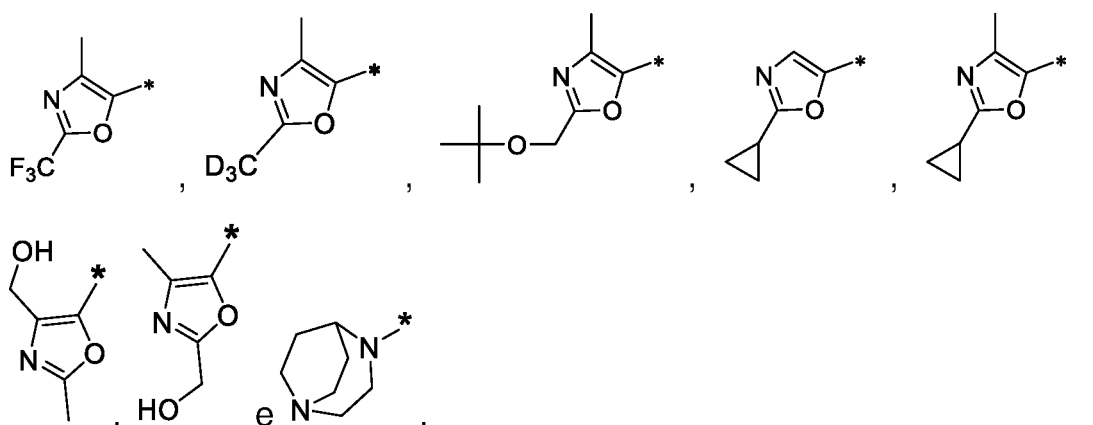
(g) heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel; a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é fenila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é piridinila.

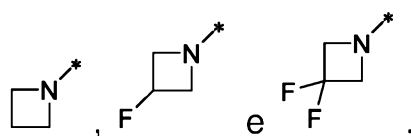
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado de $-(CH_2)_{1-3}CF_3$, $-(CH_2)-CH(CH_3)-CF_3$, $-(CH_2)-C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclopropila, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclobutila, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CF_3)$,





5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é azetidinila, a qual não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄; ou dois substituintes no mesmo átomo de anel da azetidinila, em conjunto com o átomo de anel ao qual ambos estão ligados, formam uma espiro-ciclopropila ou espiro-tetra-hidrofuranila ligada ao anel azetidinila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado de

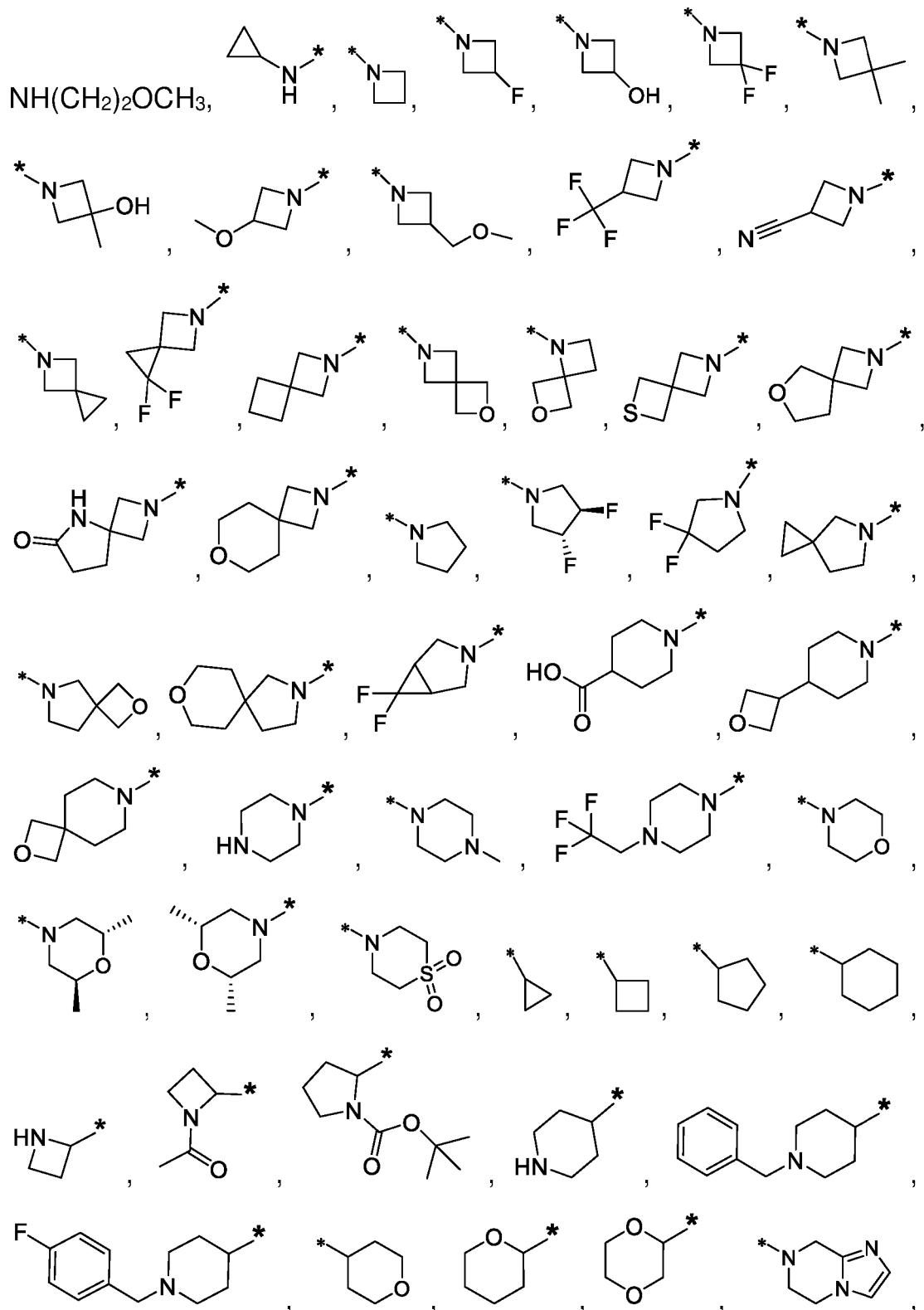


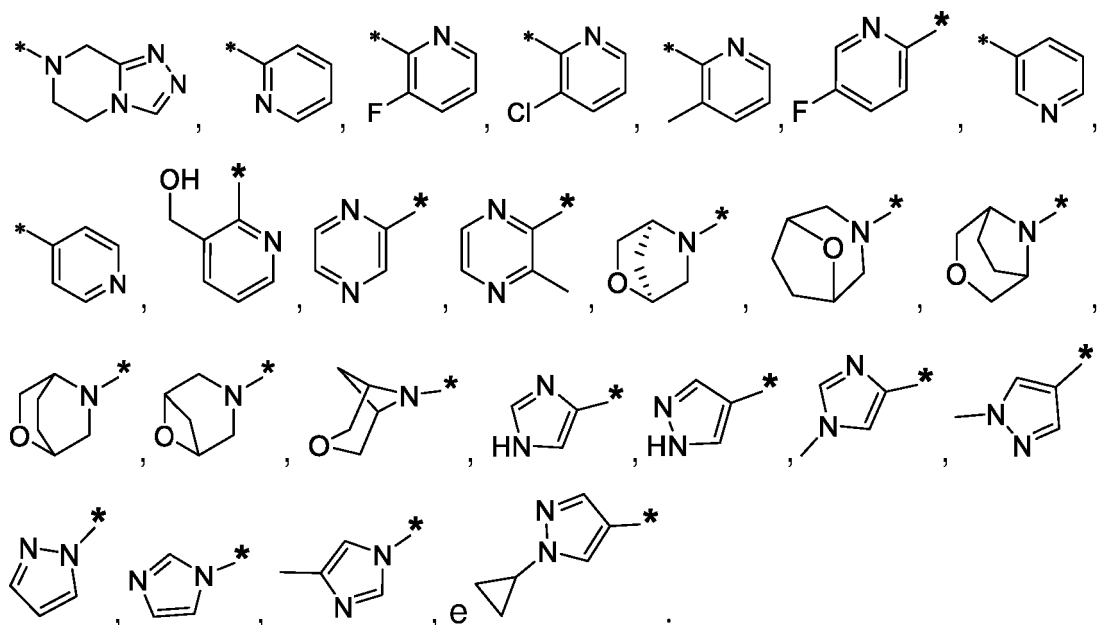
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é halo e n é 1.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é fluoro.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é selecionado de hidrogênio, cloro, bromo,

metila, *iso*-propila, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -ciclobutila,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_3$, $-\text{N}-(\text{CD}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-$
 $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,





10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{6a} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

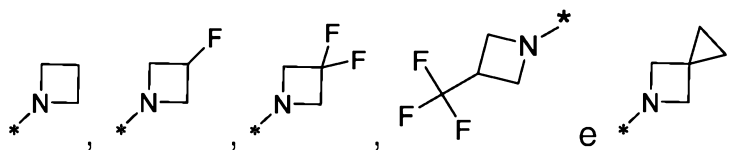
R^{6b} é hidrogênio, alcóxi(C_{1-4})carbonila ou alquila C_{1-4} que não é substituída ou é substituída com alcóxi C_{1-4} ; ou R^{6a} e R^{6b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, formam uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo opcionalmente 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados de N, O e S como átomos de anel;

em que a heterocicloalquila de 4 a 6 membros não é substituída ou é substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , alcóxi(C_{1-4})alquila(C_{1-4}), alcóxi C_{1-4} e oxo; ou dois substituintes no mesmo ou em diferentes átomos de anel da heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um Anel C espiro, com ponte ou fundido ligado à heterocicloalquila de 4 a 6 membros;

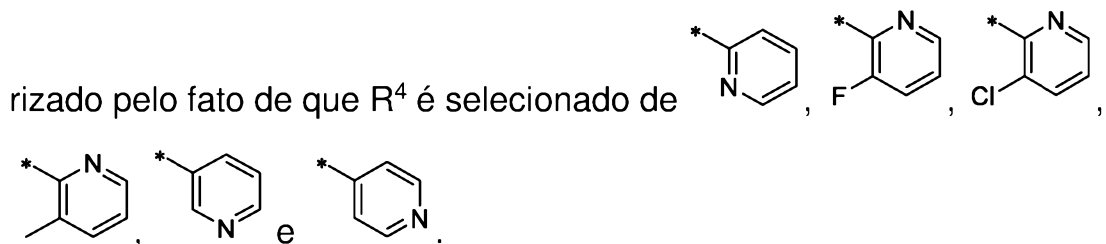
em que o Anel C é selecionado de cicloalquila C_{3-6} ; e hetero-

cicloalquila de 3 a 5 membros compreendendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S como átomos de anel; e o Anel C é independentemente não substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, e oxo.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado de



12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado de



13. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos Compostos 1 a 353 divulgados na Tabela 1.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente.

15. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

16. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que é na fabricação

de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença selecionado de leishmaniose, doenças de Chagas e tripanossomíase africana humana.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a referida doença é leishmaniose selecionada de leishmaniose visceral e leishmaniose cutânea.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o referido segundo agente é selecionado de estibogluconato, antimoniato de meglumina, anfotericina, miltefosina e paromomicina.

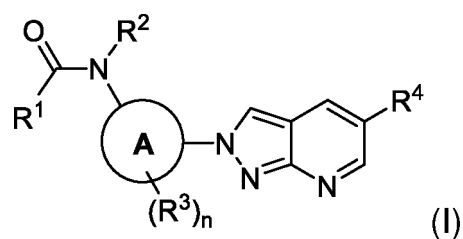
19. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a referida doença é doença de Chagas; e o referido segundo agente é selecionado de benznidazol, nifurtimox e anfotericina.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a referida doença é tripanossomíase africana humana; e o referido segundo agente é pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina e nifurtimox.

RESUMO

Patente de Invenção: “**COMPOSTOS BICÍCLICOS 5,6-FUNDIDOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASÍTICAS**”.

A presente invenção refere-se a um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;



um método para fabricar os compostos da invenção e seus usos terapêuticos. A presente invenção proporciona, ainda, uma combinação de agentes farmacologicamente ativos e uma composição farmacêutica.