



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

(11) BR 112012013431-0 B1



(22) Data do Depósito: 03/12/2010

(45) Data de Concessão: 12/04/2022

(54) Título: COMPOSTO E SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 495/04; C07D 495/20; C07D 333/56; A61K 31/381; A61P 25/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2009 US 61/266,880.

(73) Titular(es): SUNOVION PHARMACEUTICALS, INC.; PSYCHOGENICS, INC..

(72) Inventor(es): JOHN EMMERSON CAMPBELL; LIMING SHAO; MICHAEL CHARLES HEWITT; TALEEN G. HANANIA; UNA CAMPBELL.

(86) Pedido PCT: PCT US2010058884 de 03/12/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/069063 de 09/06/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/06/2012

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO São fornecidos aqui compostos multicíclicos, métodos para a sua síntese, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e métodos para o seu uso. Os compostos aqui providos são úteis no tratamento, prevenção e/ou administração de vários transtornos neurológicos, incluindo mas não limitando a psicose e/ou esquizofrenia.

COMPOSTO E SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO**

[0001] Este pedido reivindica prioridade do pedido de patente norte-americano No. 61/266.880, depositado em 4 de dezembro de 2009, conteúdo do qual é aqui incorporado por referência em sua integridade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] São providos aqui compostos multicíclicos úteis para tratar diversos distúrbios neurológicos, incluindo, sem limitações, psicose e esquizofrenia, composições compreendendo os compostos e métodos para uso dos mesmos.

ESTADO DA TÉCNICA

[0003] Distúrbios do sistema nervoso central afetam uma ampla parcela da população com severidade diversa. Geralmente, a principal característica desta classe de distúrbios inclui uma dificuldade significativa de cognição ou memória que representa uma deterioração marcada a partir de um nível anterior de funcionamento.

[0004] Esquizofrenia é um distúrbio psicopático de origem desconhecida, que aparece normalmente pela primeira vez no início da idade adulta e é marcado por características como sintomas psicóticos, progressão fásica e desenvolvimento, e/ou deterioração do comportamento social e capacidade profissional. Sintomas psicóticos característicos são distúrbios de conteúdo de pensamento (por exemplo, conteúdos múltiplos, fragmentados, incoerentes, implausíveis, ou simplesmente delirantes) e de mentalidade (por exemplo, perda de associação, vôo de

imaginação, incoerência levada à incompreensão), bem como distúrbios de percepção (por exemplo, alucinações), emoções (por exemplo, emoções superficiais ou inadequadas), autopercepções, intenções, impulsos e/ou relações interpessoais, e distúrbios psicomotores (por exemplo, catatonia). Outros sintomas são também associados a este distúrbio. Ver, por exemplo, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

[0005] A esquizofrenia é classificada em subgrupos. O tipo paranóide é caracterizado por delírios e alucinações e ausência de transtorno de pensamento, comportamento desorganizado, e achatamento afetivo. No tipo desorganizado, que também é nomeado "esquizofrenia hebefrênica", o transtorno de pensamento e o achatamento afetivo estão presentes juntos. No tipo catatônico, no qual distúrbios psicomotores proeminentes são evidentes, e os sintomas podem incluir estupor catatônico e flexibilidade cêrea. O tipo indiferenciado é aquele no qual sintomas psicóticos estão presentes, mas o critério para os tipos paranóide, desorganizado ou catatônico não foi satisfeito. Os sintomas da esquizofrenia normalmente se manifestam em três amplas categorias, isto é, sintomas positivos, negativos e cognitivos. Sintomas positivos são aqueles que representam um "excesso" de experiências normais, tal como alucinação e delírio. Sintomas negativos são aqueles em que o paciente sofre de falta de experiências normais, tal como anedonia e falta de interação social. Os sintomas cognitivos relacionam-se a uma dificuldade cognitiva em esquizofrênicos, tal como falta de atenção continuada e déficit de tomada de decisão. Os antipsicóticos atuais podem ter sucesso

no tratamento de sintomas positivos, mas muito menos no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos.

[0006] A dificuldade cognitiva inclui um declínio nas funções cognitivas ou domínios cognitivos, por exemplo, memória funcional, atenção e vigília, aprendizado verbal e memória, aprendizado visual e memória, raciocínio e resolução de problemas (por exemplo, funções executivas, velocidade de processamento e/ou cognição social). Em particular, a dificuldade cognitiva pode indicar déficits de atenção, pensamento desorganizado, pensamento lento, dificuldade de entendimento, concentração fraca, dificuldade de resolução de problemas, memória fraca, dificuldade na expressão de pensamentos, e/ou dificuldades na integração de pensamentos, sentimentos e comportamento, ou dificuldades na extinção de pensamentos irrelevantes.

[0007] Agitação é um distúrbio de comportamento bem reconhecido com uma lista de sintomas, incluindo hostilidade, excitação extrema, baixo controle de impulsos, tensão e/ou não cooperação. A agitação é comum em idosos e é usualmente associada com demências tais como aquelas causadas por mal de Alzheimer, mal de Parkinson e doença de Huntington, e por doenças que afetam vasos sanguíneos, tais como infarto ou demência multi-infarto, que é causada por múltiplos infartos no cérebro. Um percentual estimado de cinco por cento das pessoas com 65 anos ou mais e até 20 por cento das pessoas com 80 anos ou mais são afetadas por demência; destes doentes, quase metade exhibe distúrbios de comportamento, tais como agitação, devaneio e acessos de violência. Comportamentos agitados também podem ser manifestados

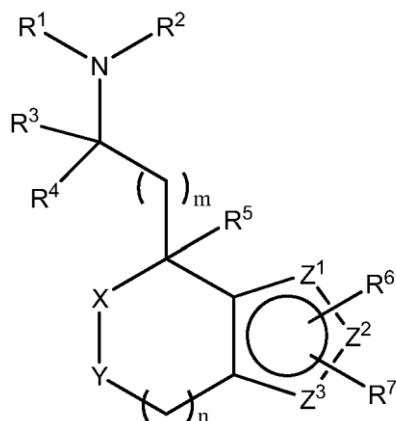
em pessoas idosas cognitivamente intactas e por pessoas com doenças psiquiátricas que não a demência.

[0008] A demência é caracterizada por diversas dificuldades cognitivas incluindo déficit significativo de memória e pode ocorrer sozinho ou ser uma característica subjacente de uma variedade de doenças, incluindo sem limitações, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, doença de Huntington e esclerose múltipla.

[0009] Portanto, existe uma grande necessidade por tratamentos eficientes de vários distúrbios neurológicos, incluindo sem limitações, psicose e esquizofrenia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] São providos aqui compostos de fórmula (I), ou sais ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos:



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z^1 , Z^2 , Z^3 , m e n são definidos em outro lugar. Os compostos são úteis para tratar diversos distúrbios, tais como distúrbios neurológicos incluindo sem limitações, psicose e esquizofrenia.

[0011] Também são providas aqui composições e seus usos, formas de dosagem compreendendo um composto aqui provido, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. As composições

e formas de dosagem aqui providas podem adicionalmente compreender um ou mais ingredientes ativos adicionais.

[0012] Também são providos aqui métodos para tratamento, prevenção e/ou administração de diversos distúrbios neurológicos, incluindo aqueles do sistema nervoso central (SNC), usando os compostos e composições providos aqui. Em uma modalidade, é aqui provido um método para tratar ou administrar um ou mais sintomas de um distúrbio neurológico provido aqui. Tais distúrbios neurológicos incluem, sem limitações, esquizofrenia, transtorno do espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crônica, esquizofrenia NOS, transtorno de personalidade esquizóide, transtorno de personalidade esquizotípica, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a um estado médico geral, psicose induzida por drogas (por exemplo, cocaína, álcool, anfetamina), transtorno psicoafetivo, agressão, delírio, psicose de Parkinson, psicose excitativa, síndrome de Tourette, psicose orgânica ou NOS, convulsão, agitação, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de comportamento, doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, discinesia, doença de Huntington, demência, transtorno de humor, ansiedade, transtornos afetivos (por exemplo, depressão, por exemplo, transtorno depressivo maior e distímia; transtorno bipolar, por exemplo, transtorno depressivo bipolar; transtorno maníaco; transtorno afetivo sazonal; e transtorno de déficit de atenção e transtorno hiperativo de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, vertigem, epilepsia, dor (dor neuropática, sensibilização acompanhando dor neuropática e dor

inflamatória), fibromialgia, enxaqueca, dificuldade cognitiva, transtorno de movimento, síndrome da perna inquietada, esclerose múltipla, transtorno do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência excessiva durante o dia, descompensação horária, efeitos colaterais de sonolência com medicamentos, insônia, abuso ou dependência de substância (por exemplo, nicotina, cocaína), vício, transtorno alimentar, disfunção sexual, hipertensão, vômito, doença de Lesch-Nyhan, doença de Wilson, autismo, doença de Huntington e disforia pré-menstrual.

[0013] Em uma modalidade, é aqui provido um método para tratamento, prevenção e/ou administração de psicose ou esquizofrenia. Em uma modalidade, é aqui provido um método para tratar ou administrar um ou mais sintomas de psicose ou esquizofrenia. Em uma modalidade, é aqui provido um método para tratamento, prevenção e/ou administração de psicose ou esquizofrenia em um sujeito, tal como um mamífero como, por exemplo, humano, roedor (como, por exemplo, camundongos e ratos), gato, cachorro, primata não-humano, dentre outros. Em uma modalidade, o método compreende por o composto aqui provido em contato com um ou mais receptores do sistema nervoso central. Em uma modalidade, o método compreende por uma célula em contato com o composto aqui provido. Em uma modalidade de exemplo, a célula é uma célula cerebral como, exemplo, uma célula neuronal ou uma célula da glia.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0014] A menos que seja definido o contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem o mesmo sentido comumente entendido por uma pessoa versada na técnica. Em certas modalidades, as abreviações são como definidas em *J. Org. Chem.*

2007, 72, 23A. Todas as publicações e patentes aqui referidas são incorporadas por referência em sua integridade.

Definições

[0015] Como usado no relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, os artigos indefinidos "um" e "uma" e os artigos definidos "o", "a" incluem o plural bem como as referências singulares, a menos que o contexto explicita o contrário.

[0016] Como usado aqui, e a menos que aqui indicado o contrário, o termo "alquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente saturado linear ou ramificado, sendo que a alquila pode ser, opcionalmente, substituída por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, a alquila é um radical de hidrocarboneto monovalente saturado linear que possui de 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 12 (C₁₋₁₂), 1 a 10 (C₁₋₁₀), ou 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, ou um radical de hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 12 (C₃₋₁₂), 3 a 10 (C₃₋₁₀), ou 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como usado aqui, grupos alquila C₁₋₆ lineares e C₃₋₆ ramificados são também referidos como "alquila de baixo peso molecular". Exemplos de grupos alquila incluem, sem limitações, metila, etila, propila (incluindo todas as formas isoméricas, por exemplo, n-propila e isopropila), butila (incluindo todas as formas isoméricas, por exemplo, n-butila, isobutila e t-butila), pentila (incluindo todas as formas isoméricas) e hexila (incluindo todas as formas isoméricas). Por exemplo, uma alquila C₁₋₆ refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente saturado linear com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente saturado ramificado com 3 a 6 átomos

de carbono. Em certas modalidades, a alquila é opcionalmente substituída como descritos em outras partes desta descrição.

[0017] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "alquenila" refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado, que contém uma ou mais, em uma modalidade, uma a cinco ligações duplas carbono-carbono. A alquenila pode ser, opcionalmente, substituída com um ou mais substituintes. O termo "alquenila" também engloba radicais tendo configurações "cis" e "trans" ou, alternativamente, configurações "E" e "Z", como entendido por aquele versado na técnica. Por exemplo, uma alquenila C₂₋₆ refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado linear com 2 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado ramificado com 3 a 6 átomos de carbono. Em certas modalidades, a alquenila é um radical de hidrocarboneto monovalente com 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 12 (C₂₋₁₂), 2 a 10 (C₂₋₁₀), ou 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente ramificado com 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 12 (C₃₋₁₂), 3 a 10 (C₃₋₁₀), ou 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem, sem limitações, etenila, 1-propenila, 2-propenila, alila, butenila e 4-metilbutenila. Em certas modalidades, a alquenila é opcionalmente substituída de acordo com a presente descrição.

[0018] Como usado aqui, a menos que seja especificado o contrário, o termo "alquinila" refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado, que contém uma ou mais, em uma modalidade, uma a cinco ligações triplas carbono-carbono. A alquinila pode ser, opcionalmente, substituída com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, a alquinila é um

radical de hidrocarboneto monovalente linear com 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 12 (C_{2-12}), 2 a 10 (C_{2-10}), ou 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente ramificado com 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 12 (C_{3-12}), 3 a 10 (C_{3-10}), ou 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem, sem limitações, etinila ($-C\equiv CH$) e propargila ($-CH_2C\equiv CH$). Por exemplo, a alquinila C_{2-6} refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado linear com 2 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado ramificado com 3 a 6 átomos de carbono. Em certas modalidades, a alquinila é opcionalmente substituída de acordo com a presente descrição.

[0019] Como aqui usado, a menos que seja especificado o contrário, o termo "cicloalquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto ligado em ponte ou não e saturado total ou parcialmente ou um sistema de anéis, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, a cicloalquila tem de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 12 (C_{3-12}), 3 a 10 (C_{3-10}), ou 3 a 7 (C_{3-7}) átomos de carbono. Exemplos de cicloalquila incluem, sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, decalinila e adamantila. Em certas modalidades, a cicloalquila é opcionalmente de acordo com a presente descrição.

[0020] Como usado aqui, a menos que seja especificado o contrário, o termo "heteroalquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto estável de cadeia linear ou ramificada ou cíclica, ou combinações das mesmas, consistindo de um número definido de átomos de carbono e de um a mais, em uma modalidade, um a três heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo

de O, N, Si e S, sendo que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o heteroátomo nitrogênio pode ser, opcionalmente, quaternário. Em uma modalidade, o(s) heteroátomo(s) O, N e S podem ser posicionados em qualquer posição interior do grupo heteroalquila. Em uma modalidade, o heteroátomo Si pode ser posicionado em qualquer posição do grupo heteroalquila (por exemplo, posição interior ou terminal), incluindo a posição na qual o grupo alquila é ligado ao restante da molécula. Exemplos incluem, sem limitações, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, tal como, por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Em certas modalidades, a heteroalquila é opcionalmente substituída de acordo com a presente descrição.

[0021] Como usado aqui, a menos que seja especificado o contrário, o termo "alcoxila" refere-se a um radical de hidrocarboneto estável de cadeia linear ou ramificada ou cíclica, ou combinações das mesmas, consistindo de um número definido de átomos de carbono e de um a mais, em uma modalidade, de um a três átomos de O. Exemplos de alcoxila incluem, sem limitações, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$. Em uma modalidade, a alcoxila é opcionalmente substituída de acordo com a presente descrição.

[0022] Como usado aqui, a menos que seja especificado o contrário, o termo "aminoalquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto estável de cadeia linear ou ramificada ou cíclica, ou combinações das mesmas, consistindo de um número definido de átomos de carbono e de um a mais, em uma modalidade,

de um a três átomos de N. Exemplos de aminoalquila incluem, sem limitações, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Em uma modalidade, a aminoalquila é opcionalmente substituída de acordo com a presente descrição. Em algumas modalidades, a aminoalquila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos halo.

[0023] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "arila" refere-se a um radical monocíclico ou multicíclico opcionalmente substituído ou um sistema de anéis que contém pelo menos um anel de hidrocarboneto aromático. Em certas modalidades, a arila possui de 6 a 20, de 6 a 15 ou de 6 a 10 átomos no anel. Exemplos de grupos arila incluem, sem limitações, fenila, naftila, fluorenila, azulenila, antrila, fenantrila, pirenila, bifenila e terfenila. Em certas modalidades, arila refere-se também a anéis carbônicos bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos, em que um dos anéis é aromático e o(s) outro(s) pode(m) ser saturado(s), parcialmente insaturado(s) ou aromático(s), por exemplo, dihidronaftila, indenila, indanila ou tetrahidronaftila (tetralinila). Em certas modalidades, a arila pode ser um sistema bicíclico, tricíclico ou tetracíclico de anéis, em que pelos menos um dos anéis é aromático e um ou mais dos anéis é saturado ou parcialmente insaturado, contendo um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N. em certas modalidades, a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes de acordo com a presente descrição.

[0024] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "arilalquila" ou "aralquila" refere-se a um grupo alquila monovalente substituído com uma arila. Exemplos

de araquila incluem, sem limitações, benzila. Em certas modalidades, ambos os grupos aquila e arila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes de acordo com a presente descrição.

[0025] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "cicloalquilalquila" refere-se a um grupo aquila monosubstituído com uma cicloalquila. Em certas modalidades, tanto a aquila quanto a cicloalquila podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes de acordo com a presente descrição.

[0026] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "heteroarila" refere-se a um radical monocíclico ou multicíclico ou um sistema de anéis opcionalmente substituído que contém pelo menos um anel aromático com um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N. Em certas modalidades, cada anel de um grupo heteroarila pode conter um ou dois átomos de O, um ou dois átomos de S, e/ou um a quatro átomos de N, com o número total de heteroátomos por anel sendo quatro ou menos e com o anel contendo pelo menos um átomo de carbono. Em certas modalidades, a heteroarila possui de 5 a 20, de 5 a 15 ou de 5 a 10 átomos no anel. Em certas modalidades, a heteroarila refere-se também a anéis bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos, em que um dos anéis é aromático com um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N, e em que os outros anéis podem ser saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos e podem ser carbocíclicos ou podem conter um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N. exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem, sem limitações, furanila,

imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piradazinila, piridila, pirimidinila, pirrolila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, tetrazolila, triazinila e triazolila. Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos incluem, sem limitações, benzofuranila, benzimidazolila, benzoisoxazolila, benzopiranila, benzotiadiazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzotriazolila, benzoxazolila, fuopiridila, imidazopiridinila, imidazotiazolila, indolizina, indolila, indazolila, isobenzofuranila, isobenzotienila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, naftiridinila, oxazolopiridinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, piridopiridinila, pirroloiridila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, tiadiazolopirimidila e tienopiridila. Exemplos de grupos heteroarila tricíclicos incluem, sem limitações, acridinila, benzindolila, carbazolila, dibenzofuranila, perimidinila, fenantrolinila, fenantridinila, fenarsazinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila e xantenila. Em certas modalidades, a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes de acordo com a presente descrição.

[0027] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "heterocicloalquila" ou "heterociclila" refere-se a um radical monocíclico ou multicíclico ou um sistema de anéis opcionalmente substituído que contém pelo menos um anel não aromático com um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S e N e os átomos restantes no anel são átomos de carbono. Em certas modalidades, o grupo heterociclila ou heterocicloalquila possui de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 ou de 5 a 6 átomos no anel. Em certas modalidades,

a heterociclila ou heterocicloalquila é um sistema de anéis monicíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir um sistema de anéis fundido ou em ponte, e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternários, os átomos de carbono do anel podem ser opcionalmente substituídos com oxo, e alguns anéis podem ser parcial ou totalmente saturados ou aromáticos. A heterocicloalquila ou heterociclila pode ser ligada a uma estrutura principal por meio de um heteroátomo ou um átomo de carbono, o que resulta na criação de um composto estável. Exemplos incluem, sem limitações, azepinila, benzodioxanila, benzodioxonila, benzofuranonila, benzopiranonila, benzopiranila, benzotetrahidrofuranila, benzotetrahidrotienila, benzotiopiranila, benzoxazinila, β -carbolinila, cromanila, cromonila, cinolinila, cormarinila, decahidroisoquinolinila, dihidrobenzisotiazinila, dihidrobenzisoxazinila, dihidrofurila, dihidroisoindolila, dihidropiranila, dihidropirazolila, dihidropirazinila, dihidropiridinila, dihidropirimidinila, dihidropirrolila, dioxolanila, 1,4-ditianila, furanonila, imidazolidinila, imidazolinila, indolinila, isobenzotetrahidrofuranila, isobenzotetrahidrotienila, isocromanila, isocomarinila, isoindolinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octahidroindolila, octahidroisoindolila, oxazolidinonila, oxazolidinila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, 4-piperidonila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, tetrahidrofurila, tetrahydroquinolinila e 1,3,5-tritianila. Em certas modalidades, quando o anel heterociclila ou heterocicloalquila contém um ou

mais átomos de O, a heterociclila ou heterocicloalquila também pode ser referida como "cicloalcoxila". Em certas modalidades, a heterociclila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes de acordo com a presente descrição.

[0028] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "halogênio", "haletos" ou "halos" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0029] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "hidrogênio" engloba próton (^1H), deutério (^2H), trítio (^3H) e/ou misturas dos mesmos. Em um composto aqui descrito, uma ou mais posições ocupadas pelo hidrogênio podem ser enriquecidas com deutério e/ou trítio. Tais análogos isotopicamente enriquecidos podem ser preparados a partir de materiais de partida adequados marcados isotopicamente obtidos a partir de uma fonte comercial ou preparados usados procedimentos conhecidos da literatura.

[0030] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "opcionalmente substituído" deve ser entendido como significando que um grupo tal como uma alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heteroalquila, arila, aralquila, cicloalquilalquila, heteroarila ou heterociclila, pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de, por exemplo, (a) alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-7} , arila C_{6-14} , aralquila C_{7-15} , heteroarila, e heterociclila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais, em uma modalidade, um, dois, três, ou quatro substituintes Q^1 ; e (b) halo, ciano ($-\text{CN}$), nitro

(-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c e -S(O)₂NR^bR^c, em que cada um dentre R^a, R^b, R^c e R^d é, independentemente, (i) hidrogênio; (ii) alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₇, arila C₆₋₁₄, aralquila C₇₋₁₅, heteroarila, ou heterociclila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais, em uma modalidade, um, dois, três ou quatro substituintes Q¹; ou (iii) R^b e R^c formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila ou heterociclila, opcionalmente substituída com um ou mais, em uma modalidade, um, dois, três ou quatro substituintes Q¹. Como usado aqui, todos os grupos que podem ser substituídos são "opcionalmente substituídos", a menos que o contrário seja especificado.

[0031] Em uma modalidade, cada Q¹ é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de (a) ciano, halo e nitro; e (b) alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₇, arila C₆₋₁₄, aralquila C₇₋₁₅, heteroarila, e heterociclila; e

(c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g e -S(O)₂NR^fR^g, em que cada um dentre R^e, R^f, R^g e R^h é, independentemente, (i) hidrogênio; (ii) alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆,

cicloalquila C₃₋₇, arila C₆₋₁₄, aralquila C₇₋₁₅, heteroarila, ou heterociclila; ou (iii) R^f e R^g formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila ou heterociclila.

[0032] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de ácidos não-tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos não-tóxicos adequados incluem ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como, sem limitações, ácido acético, algínico, antranílico, benzossulfônico, benzoico, canforssulfônio, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furóico, glucônico, glutâmico, glucorênico, galacturônico, glicídico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, lático, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fenilacético, propiônico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico e p-toluenossulfônico.

[0033] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "solvato" refere-se a um composto provido aqui ou um sal do mesmo, que inclui adicionalmente uma quantidade estequiométrica ou não de solvente ligado por forças intermoleculares não-covalentes. Quando o solvente é a água, o solvato é um hidrato.

[0034] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "estereoisômero" engloba todos os compostos enantiomericamente / diasteromericamente / estereomericamente puros e enantiomericamente /

diasteromericamente / estereomericamente enriquecidos aqui providos.

[0035] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "estereomericamente puro" significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisômeros do composto. Por exemplo, uma composição estereomericamente pura de um composto tendo um centro quiral será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Uma composição estereomericamente pura de um composto tendo dois centros quirais será substancialmente livre dos outros diastereoisômeros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais que cerca de 80% em massa de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 20% em massa de outros estereoisômeros do composto, mais que cerca de 90% em massa de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 10% em massa de outros estereoisômeros do composto, mais que cerca de 95% em massa de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 5% em massa de outros estereoisômeros do composto, mais que cerca de 97% em massa de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 3% em massa de outros estereoisômeros do composto, ou mais que cerca de 99% em massa de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 1% em massa de outros estereoisômeros do composto.

[0036] Como usado aqui e a menos que o contrário seja indicado, o termo "estereomericamente enriquecido" significa uma composição que compreende mais que cerca de 55% em massa de um estereoisômero de um composto, mais que cerca de 60% em massa de um estereoisômero de um composto, mais que cerca de 70% em massa,

ou mais que cerca de 80% em massa de um estereoisômero de um composto.

[0037] Como usado aqui, a menos que o contrário seja indicado, o termo "enantiomericamente puro" significa uma composição estereomericamente pura de um composto tendo um centro quiral. Similarmente, o termo "enantiomericamente enriquecido" significa uma composição estereomericamente enriquecida de um composto tendo um centro quiral.

[0038] Em certas modalidades, como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, "opticamente ativo" e "enantiomericamente ativo" referem-se a uma coleção de moléculas que possuem um excesso enantiomérico ou um excesso diastereomérico de não menos que 50%, não menos que 70%, não menos que 80%, não menos que 90%, não menos que 91%, não menos que 92%, não menos que 93%, não menos que 94%, não menos que 95%, não menos que 96%, não menos que 97%, não menos que 98%, não menos que 99%, não menos que 99,5%, ou não menos que 99,8%. Em certas modalidades, o composto compreende cerca de 95% ou mais do enantiômero ou diastereoisômero de interesse e cerca de 5% ou menos do enantiômero ou diastereoisômero menos preferido, com base na massa total do racemato em questão.

[0039] Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos R e S são usados para denotar a configuração absoluta da molécula em relação ao(s) centro(s) quiral(is). Os sinais (+) e (-) são usados para denotar a rotação ótica do composto, isto é, a direção na qual o plano da luz polarizada é rotacionado pelo composto opticamente ativo. O prefixo (-) indica que o composto é levorotatório, isto é, o composto rotaciona o plano da luz polarizada para a esquerda ou no sentido anti-horário. O

prefixo (+) indica que o composto é dextrorotatório, isto é, o composto rotaciona o plano da luz polarizada para a direita ou no sentido horário. No entanto, o sinal da rotação ótica, (+) e (-), não está relacionado à configuração absoluta da molécula, R e S.

[0040] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um valor particular como determinado por uma pessoa versada na técnica, que depende, em parte, de como o valor é medido ou determinado. Em certas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa desvios padrão de 1, 2, 3 ou 4. Em certas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa 50%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% ou 0,05% de um dado valor ou faixa.

[0041] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável", "excipiente farmacêuticamente aceitável", "veículo fisiologicamente aceitável" ou "excipiente fisiologicamente aceitável" refere-se a um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, solvente ou material de encapsulação. Em uma modalidade, cada componente é "farmacêuticamente aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes de uma formulação farmacêutica, e adequado para uso em contato com o tecido ou órgão de humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica, imunogenicidade excessivas, ou outros problemas ou complicações, comensurados com uma razão benefício/risco razoável. Ver *Remington: The Science and*

Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; e *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0042] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, os termos "ingrediente ativo" e "substância ativa" referem-se a um composto que é administrado sozinho ou em combinação com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis a um sujeito para tratamento, prevenção ou melhoramento de um ou mais sintomas de uma condição, distúrbio ou doença. Como usado aqui, "ingrediente ativo" e "substância ativa" podem ser isômeros ópticamente ativos de um composto aqui descrito.

[0043] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, os termos "droga" e "agente terapêutico" referem-se a um composto ou a uma composição farmacêutica do mesmo, que é administrado a um sujeito para tratar, prevenir, administrar ou melhorar um ou mais sintomas de uma condição, distúrbio ou doença.

[0044] Como usado aqui, os termos "tratar", "de tratamento" e "tratamento" referem-se à erradicação ou melhoramento de uma doença ou distúrbio. Em uma modalidade, tais sintomas são aqueles conhecidos de uma pessoa versada na técnica por serem associados à doença ou ao distúrbio sendo tratado. Em certas modalidades, os termos referem-se à minimização do espalhamento ou

agravamento da doença ou distúrbio resultante da administração de um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos a um sujeito com tal doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, os termos referem-se à administração de um composto provido aqui, com ou sem outro agente ativo adicional, após o início dos sintomas de uma doença particular.

[0045] Como usado aqui, a menos que o contrário seja indicado, os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" referem-se à prevenção do início, recorrência ou espalhamento de uma doença ou distúrbio, ou de um ou mais sintomas associados com a doença ou distúrbio. Em uma modalidade, tais sintomas são aqueles conhecidos de uma pessoa versada na técnica por estarem associados a uma doença ou distúrbio sendo prevenido. Em certas modalidades, os termos referem-se ao tratamento com um composto provido aqui ou administração do mesmo, com ou sem outro composto ativo adicional, antes do início dos sintomas, particularmente a pacientes sob risco das doenças ou distúrbios aqui providos. Os termos englobam a inibição ou redução de um sintoma de uma doença em particular. Pacientes com histórico familiar de uma doença em particular são candidatos para regimes preventivos em certas modalidades. Adicionalmente, pacientes que possuem um histórico de sintomas recorrentes são também candidatos em potencial para a prevenção. A este respeito, o termo "prevenção" pode ser alternadamente usado com o termo "tratamento profilático".

[0046] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, os termos "administrar", "administrando" e "administração" referem-se à prevenção ou retardamento da progressão, espalhamento ou agravamento de uma doença ou

distúrbio, ou de um ou mais sintomas associados à doença ou ao distúrbio. Em uma modalidade, tais sintomas são aqueles conhecidos de uma pessoa versada na arte por estarem associados à doença ou ao distúrbio sendo administrado. Usualmente, os efeitos benéficos que um sujeito obtém a partir de um agente profilático ou terapêutico não resultam em cura da doença ou distúrbio. A este respeito, o termo "administrar" engloba o tratamento de um paciente que sofreu da doença em particular na tentativa de prevenir ou minimizar a recorrência da doença.

[0047] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, uma "quantidade terapeuticamente efetiva" de um composto é uma quantidade suficiente para prover um benefício terapêutico no tratamento ou administração de uma doença ou distúrbio, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados à doença ou ao distúrbio. Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros terapêuticos, que fornece um benefício terapêutico no tratamento ou administração de uma doença ou distúrbio. O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" pode englobar uma quantidade que melhora a terapia como um todo, reduz ou evita sintomas ou causas de uma doença ou distúrbio ou aumenta a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

[0048] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, uma "quantidade profilaticamente efetiva" de um composto é uma quantidade suficiente para prevenir uma doença ou distúrbio, ou para prevenir sua recorrência. Uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros

agentes, que fornece um benefício profilático na prevenção da doença. O termo "quantidade profilaticamente efetiva" pode englobar uma quantidade que melhora a profilaxia em geral, ou aumenta a eficácia profilática de outro agente profilático.

[0049] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "sujeito" é definido aqui incluindo animais tais como mamíferos incluindo, sem limitações, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e semelhantes. Em modalidades específicas, o sujeito é um humano.

[0050] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "distúrbio neurológico" refere-se a uma condição no sistema nervoso central ou periférico de um mamífero. O termo "distúrbio neurológico" inclui, sem limitações, doenças neurodegenerativas (por exemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica), doenças neuropsiquiátricas (por exemplo, esquizofrenia e ansiedades, tal como transtorno de ansiedade geral), e transtornos afetivos (por exemplo, depressão, transtorno bipolar, condições maníacas, transtorno de déficit de atenção). Exemplos de transtornos neurológicos incluem, sem limitações, MLS (ataxia cerebelar), doença de Huntington, síndrome de Down, demência multi-infarto, status epilético, lesões contundentes (por exemplo, lesão na medula espinhal ou lesão na cabeça), neurodegeneração induzida por infecção viral, (por exemplo, AIDS, encefalopatias), epilepsia, esquecimento benigno, traumatismo craniano fechado, transtornos de sono, transtorno depressivo maior, distímia, transtorno afetivo sazonal, demências, transtornos de movimento, psicose, alcoolismo, transtornos de stress pós-traumático e

semelhantes. "Transtornos neurológicos" também incluem qualquer condição associada com o transtorno. Por exemplo, um método para tratar um transtorno neurodegenerativo inclui métodos de tratamento de perda de memória e/ou perda de cognição associada com um transtorno neurodegenerativo. Um exemplo de método também inclui o tratamento ou prevenção da perda de característica de função neuronal do transtorno neurodegenerativo. O "transtorno neurológico" também inclui qualquer doença ou condição que está envolvida, pelo menos parcialmente, nas vias de sinalização (por exemplo, de doença cardiovascular) de monoamina (por exemplo, norepinefrina).

[0051] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, os termos "psicose", "esquizofrenia", "transtorno obsessivo-compulsivo", "abuso de substâncias", "ansiedade", "transtornos alimentares", "enxaqueca", e outros transtornos do sistema nervoso central ou neurológicos de acordo com a presente descrição são usados de maneira consistente com seus significados aceitos na técnica. Ver, por exemplo, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

[0052] Conforme usado aqui, e a menos que o contrário seja especificado, o termo "convulsão" ("seizure") refere-se a um distúrbio neurológico e pode ser usado indistintamente com "convulsão" ("convulsion"), embora existam muitos tipos de convulsão (seizure), alguns dos quais têm sintomas sutis ou leves em vez de convulsões (convulsions). Em uma modalidade, o termo "convulsão" ("seizure"), conforme usado aqui, pretende abranger "convulsão" ("convulsion"). Em algumas modalidades, as convulsões (seizures) podem ser causadas por atividade elétrica

desorganizada e repentina no cérebro. Em algumas modalidades, as convulsões (*convulsions*) são um tremor rápido e incontrollável durante o qual os músculos se contraem e relaxam repetidamente. A menos que especificado de outra forma, os termos "convulsão" ("*convulsion*") e "convulsão" ("*seizure*") são usados neste documento de acordo com os significados aceitos, conforme encontrados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IVTM).

[0053] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "transtorno afetivo" inclui depressão, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, transtorno bipolar, transtorno maníaco e semelhantes.

[0054] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "depressão" inclui todas as formas de depressão, sem limitações, transtorno depressivo maior ou transtorno depressivo unipolar, distímia, transtorno afetivo sazonal e transtorno depressivo bipolar. O "transtorno depressivo maior" é usado alternadamente com "depressão unipolar", "transtorno depressivo unipolar" e "depressão maior". A "depressão" pode também incluir qualquer condição comumente associada com depressão, tal como todas as formas de fadiga (por exemplo, síndrome da fadiga crônica) e déficits cognitivos.

[0055] A menos que o contrário seja especificado, os termos "transtorno bipolar" e "transtorno maníaco" são usados aqui de acordo com os significados aceitos como achados em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IVTM).

[0056] A menos que o contrário seja especificado, os termos "transtorno de déficit de atenção" (ADD) e "transtorno de déficit de atenção com hiperatividade" (ADHD) ou "transtorno de hiperatividade do déficit de atenção" (ADHD) são usados aqui de acordo com os significados aceitos como achados em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

[0057] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor" refere-se a uma experiência desagradável sensorial e emocional. A menos que o contrário seja especificado, o termo "dor", como descrito aqui, refere-se a todas as categorias de dor, incluindo a dor que é descrita em termos de estímulo ou resposta nervosa, por exemplo, dor somática (resposta normal do nervo a um estímulo nocivo) e dor neuropática (resposta anormal de uma via sensorial alterada ou lesada, usualmente sem estímulo nocivo claro); dor categorizada temporalmente, por exemplo, dor crônica e dor aguda; dor categorizada em termos de severidade, por exemplo, fraca, moderada ou severa; e dor que é sintoma ou resultado de um estado doente ou de síndrome, por exemplo, dor inflamatória, dor decorrente de câncer, dor decorrente de AIDS, neuropatia, enxaqueca, neuralgia trigeminal, isquemia cardíaca e dor neuropática periférica decorrente de diabetes (Ver, por exemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, PP. 93-98 (Wilson et al., eds., 12th Ed. 1991); Williams et al., *J. of Med. Chem.*, 42: 1481-1485 (1999), cada qual aqui incorporado por referência em sua integridade). "Dor" também deve ser entendida como incluindo dor de etiologia mista, dor de mecanismo duplo, alodinia, causalgia, dor central, hiperestesia, hiperpatia,

disestesia e hiperalgesia. Em uma modalidade, o termo "dor" inclui dor resultando de uma disfunção do sistema nervoso: estados de dor orgânica que compartilham características clínicas de dor neuropática e possíveis mecanismos patofisiológicos comuns, mas não são iniciados por uma lesão identificável em qualquer parte do sistema nervoso.

[0058] A menos que o contrário seja especificado, o termo "dor somática", como usado aqui, refere-se a uma resposta nervosa normal a um estímulo nocivo tal como ferimento ou doença, por exemplo, trauma, queimadura, infecção, inflamação ou processo de adoecimento, tal como câncer, e inclui tanto dor cutânea (por exemplo, derivada da pele, músculo ou junta) quanto dor visceral (por exemplo, derivada de órgãos).

[0059] A menos que o contrário seja especificado, o termo "dor neuropática", como usado aqui, refere-se a um grupo heterogêneo de condições neurológicas que resultam de um dano ao sistema nervoso. O termo também se refere à dor resultando de dano ou disfunção das vias sensoriais centrais e/ou periféricas, e de disfunções do sistema nervoso, onde a dor usualmente ocorre e persiste sem uma causa nociva aparente. Isto inclui dor relacionada tanto a neuropatias periféricas quanto a dor neuropática central. Tipos comuns de dor neuropática periférica incluem neuropatia diabética (também chamada dor neuropática periférica diabética, ou ND, DNP ou DNPD), neuralgia pós-herpética (NPH), e neuralgia trigeminal (NTG). Dor neuropática central, envolvendo dano ao cérebro ou medula espinhal, pode ocorrer seguindo infarto, dano à medula espinhal, e como resultado de esclerose múltipla, e também é englobada pelo termo. Outros tipos de dor que devem estar incluídos na definição de

dor neuropática incluem, sem limitações, dor neuropática decorrente de câncer, dor induzida por HIV/AIDS, dor de membro fantasma e síndrome da dor regional complexa. A menos que o contrário seja especificado, o termo também engloba as características clínicas comuns de dor neuropática, incluindo, sem limitações, perda sensorial, alodinia (estímulo não-nocivo provoca dor), hiperalgesia e hiperpatia (percepção demorada, somatização e dor após sensação. A dor é comumente uma combinação de tipos nociceptivos e neuropáticos, por exemplo, dor mecânica na espinha e radiculopatia ou mielopatia.

[0060] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor aguda" refere-se à resposta normal, fisiologicamente predita a um estímulo nocivo químico, térmico ou mecânico tipicamente associado com processos invasivos, trauma e doenças. É geralmente limitada no tempo e pode ser vista com uma resposta apropriada a um estímulo que ameaça e/ou produz danos a um tecido. O termo também se refere à dor que é marcada por curta duração ou aparecimento súbito.

[0061] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor crônica" engloba a dor que ocorre em uma ampla faixa de distúrbios, por exemplo, trauma, malignidades e doenças inflamatórias crônicas, tal como artrite reumatóide. A dor crônica pode durar mais que cerca de seis meses. Ademais, a intensidade da dor crônica pode ser desproporcional à intensidade do estímulo nocivo ou processo subjacente. O termo também se refere à dor associada com um distúrbio crônico ou dor que persiste após a resolução de um distúrbio subjacente ou cura de um ferimento, e que é usualmente mais intensa que o processo

subjacente poderia prever. Ela pode estar sujeita a recorrência frequente.

[0062] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor inflamatória" é uma dor em resposta a um ferimento no tecido e o processo inflamatório resultante. A dor é adaptativa, pois desencadeia respostas fisiológicas que promovem a cura. No entanto, a inflamação pode afetar a função neuronal. Mediadores inflamatórios, incluindo PGE₂ induzido pela enzima COX2, bradicininas, e outras substâncias, ligam-se a receptores em neurônios transmissores de dor e alteram sua função, aumentando sua excitabilidade e, então, aumentando a sensação de dor. Grande parte da dor crônica possui um componente inflamatório. O termo também se refere à dor que é produzida como um sintoma ou resultado de uma inflamação ou de um distúrbio do sistema imune.

[0063] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor visceral" refere-se à dor que é localizada em um órgão interno.

[0064] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor de etiologia mista" refere-se à dor que contém componentes tanto inflamatórios quanto neuropáticos.

[0065] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor de mecanismo duplo" refere-se à dor que é amplificada e mantida pela sensibilização tanto periférica quanto central.

[0066] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "causalgia" refere-se a uma síndrome de queimadura, alodinia e hiperpatia mantidas após uma lesão

traumática do nervo, comumente combinada com uma disfunção vasomotora e sudomotora e posteriores mudanças tróficas. Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor central" refere-se a uma dor iniciada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso central.

[0067] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "hiperestesia" refere-se a sensibilização aumentada a um estímulo, excluindo os sentidos especiais.

[0068] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "hiperpatia" refere-se a uma síndrome dolorosa caracterizada por uma reação anormalmente dolorosa a um estímulo, especialmente a um estímulo repetitivo, bem como a um limite aumentado. Ela pode ocorrer com alodinia, hiperestesia, hiperalgesia ou disestesia.

[0069] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "disestesia" refere-se a uma sensação anormalmente dolorosa, tanto espontânea quanto provocada. Em certas modalidades, a disestesia inclui hiperalgesia e alodinia.

[0070] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "hiperalgesia" refere-se a uma resposta aumentada a um estímulo que é normalmente doloroso. Ela reflete uma dor aumentada com estímulo supralimiar.

[0071] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "alodinia" refere-se a uma dor devido a um estímulo que, normalmente, não provoca dor.

[0072] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor neuropática periférica diabética" (DNPD), também chamada neuropatia diabética, ND ou neuropatia

periférica diabética, refere-se a uma dor crônica causada por neuropatia associada à diabetes mellitus. A manifestação clássica da DNPD é dor ou formigamento nos pés, que pode ser descrito não só como dor "de queimação" ou "aguda", mas também como sensação de dor severa. Menos comumente, pacientes podem descrever a dor como de coceira, dilacerante ou como dor de dente. A dor pode estar acompanhada por alodinia e hiperalgesia e uma ausência de sintomas, como dormência.

[0073] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "neuralgia pós-herpética", também chamada de NPH, refere-se a uma condição dolorosa afetando fibras nervosas e a pele. Sem limitações a uma teoria particular, ela é uma complicação de herpes zoster, uma segunda eclosão do vírus varicela-zóster (VVZ), que inicialmente causa varicela (catapora).

[0074] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor neuropática provocada por câncer" refere-se a uma dor neuropática periférica como resultado de câncer, e pode ser causada diretamente por infiltração ou compressão de um nervo por um tumor, ou indiretamente por tratamentos contra câncer tais como radioterapia e quimioterapia (neuropatia induzida por quimioterapia).

[0075] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "neuropatia periférica provocada por HIV/AIDS" refere-se a uma neuropatia periférica causada por HIV/AIDS, tal como neuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou crônica (NDIA e NDIC, respectivamente), bem como neuropatia periférica resultante de um efeito colateral de medicamentos para tratamento de HIV/AIDS.

[0076] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "dor de membro fantasma" refere-se a uma dor que parece vir de onde o membro amputado ficava. A dor de membro fantasma pode também ocorrer seguindo paralisia (por exemplo, seguindo dano na medula espinhal). A "dor de membro fantasma" é comumente crônica de natureza.

[0077] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "neuralgia trigeminal" (NT) refere-se a um distúrbio do quinto nervo craniano (trigeminal) que causa episódios de dor intensa, lancinante, com sensação de choque nas áreas da face em que os ramos dos nervos distribuídos (lábios, olhos, nariz, couro cabeludo, testa, mandíbula superior e mandíbula inferior). Também é conhecido como a "dor suicida".

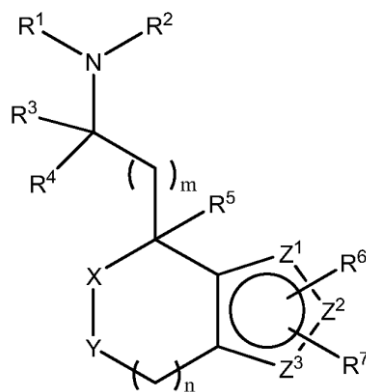
[0078] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "síndrome dolorosa complexa regional" (SDRC), antigamente conhecida como "distrofia simpático-reflexiva" (DSR), refere-se a uma condição de dor crônica cujo sintoma é dor contínua, intensa fora de proporção em relação à severidade do ferimento, que piora ao invés de melhorar com o tempo. O termo engloba SDRC tipo 1, que inclui condições causadas por ferimento de tecido que não o nervo periférico, e SDRC tipo 2, no qual a síndrome é provocada por ferimento profundo do nervo, sendo, por vezes, chamado de causalgia.

[0079] Como usado aqui, a menos que o contrário seja especificado, o termo "fibromialgia" refere-se a uma condição crônica caracterizada por dor difusa ou específica de um músculo, junta ou osso, juntamente com fadiga e uma série de outros sintomas. Anteriormente, a fibromialgia era conhecida por outros

nomes tais como fibrosite, síndrome da dor muscular crônica, reumatismo psicogênico e mialgias tensionais.

Compostos

[0080] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (I):



(I)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que

um dentre X e Y é O e o outro é CH₂; ou ambos, X e Y, são CH₂;

um dentre Z¹, Z² e Z³ é S; e (i) dois dentre Z¹, Z² e Z³ são C; ou (ii) um dentre Z¹, Z² e Z³ é C e um dentre Z¹, Z² e Z³ é N;

R¹ e R² são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii)-(CH₂)_p-R⁸, sendo que R⁸ é SO₂alquila ou SO₂arila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R¹ e R² formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^3 e R^4 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída; ou (iv) R^3 e R^1 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída e R^4 é (i) ou (ii); ou (v) R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma heteroarila opcionalmente substituída;

R^5 é (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $(CH_2)_p-R^{10}$, sendo que R^{10} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^5 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^6 e R^7 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $(CH_2)_p-R^{11}$, sendo que R^{11} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é

opcionalmente substituído; ou (iii) R^6 e R^7 , junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituído; com a provisão de que, quando Z^1 , Z^2 e Z^3 forem N, R^7 estará ausente;

m é 0, 1, ou 2;

n é 0, 1 ou 2; e

cada ocorrência de p é, independentemente, 0, 1 ou 2.

[0081] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (I), como definido em outras partes, ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que:

um dentre X e Y é O e o outro é CH_2 ; ou ambos, X e Y, são CH_2 ;

dois dentre Z^1 , Z^2 e Z^3 são C; um dentre Z^1 , Z^2 e Z^3 é S;

R^1 e R^2 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, alquila, alcoila, aminoalquila, alquênica, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $(CH_2)_p-R^8$, sendo que R^8 é SO_2 alquila ou SO_2 arila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^3 e R^4 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, alquila, alcoila, aminoalquila, alquênica, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila,

ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída; ou (iv) R^3 e R^1 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída e R^4 é (i) ou (ii); ou (v) R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, imidazolila ou tiazolila);

R^5 é (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$, sendo que R^{10} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^5 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^6 e R^7 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$, sendo que R^{11} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^6 e R^7 , junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituído;

m é 0, 1, ou 2;

n é 0, 1 ou 2; e

cada ocorrência de p é, independentemente, 0, 1 ou 2.

[0082] Em uma modalidade, X é O e Y é CH_2 . Em uma modalidade, X é CH_2 e Y é O. Em uma modalidade, tanto X quanto Y são CH_2 .

[0083] Em uma modalidade, Z^1 é S. Em uma modalidade, Z^2 é S. Em uma modalidade, Z^3 é S. Em uma modalidade, Z^1 e Z^2 são C e Z^3 é S. Em uma modalidade, Z^1 e Z^3 são C e Z^2 é enxofre. Em uma modalidade, Z^2 e Z^3 são C e Z^1 é S. Em uma modalidade, Z^1 é N, Z^2 é C e Z^3 é S. Em uma modalidade, Z^1 é C, Z^2 é N e Z^3 é S. em uma modalidade, Z^1 é N, Z^2 é S e Z^3 é C. Em uma modalidade, Z^1 é C, Z^2 é S e Z^3 é N. Em uma modalidade, Z^1 é S, Z^2 é N e Z^3 é C. Em uma modalidade, Z^1 é S, Z^2 é C e Z^3 é N. Em uma modalidade, quando um dentre Z^1 , Z^2 e Z^3 é N, R^7 está ausente e R^6 substitui um átomo no anel de carbono.

[0084] Em uma modalidade, R^1 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^1 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma alquila. Em uma modalidade, R^1 é alcóxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma alcóxila. Em uma modalidade, R^1 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^1 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^1 é alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^1 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^1 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^1 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma

arila. Em uma modalidade, R^1 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^1 é $-(CH_2)_p-SO_2$ alquila, sendo que a alquila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é $-(CH_2)_p-SO_2$ alquila. Em uma modalidade, R^1 é $-(CH_2)_p-SO_2$ arila, sendo que a arila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 é $-(CH_2)_p-SO_2$ arila. Em uma modalidade, R^1 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com $-SO_2$ alquila ou $-SO_2$ arila, cada qual é adicionalmente opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^1 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com $-SO_2$ alquila ou $-SO_2$ arila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0085] Em uma modalidade, R^2 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^2 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma alquila. Em uma modalidade, R^2 é alcoxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma alcoxila. Em uma modalidade, R^2 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^2 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^2 é uma alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^2 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^2 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^2 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma arila. Em uma modalidade, R^2 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é uma aralquila. Em uma

modalidade, R^2 é $-(CH_2)_p-SO_2$ alquila, sendo que a alquila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é $-(CH_2)_p-SO_2$ alquila. Em uma modalidade, R^2 é $-(CH_2)_p-SO_2$ arila, sendo que a arila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^2 é $-(CH_2)_p-SO_2$ arila. Em uma modalidade, R^2 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com $-SO_2$ alquila ou $-SO_2$ arila, cada qual é adicionalmente opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^2 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com $-SO_2$ alquila ou $-SO_2$ arila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0086] Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila.

[0087] Em uma modalidade, R^3 e R^4 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída; ou (iv) R^3 e R^1 formam, junto com o

átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída e R^4 é (i) ou (ii); ou (v) R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, imidazolila).

[0088] Em uma modalidade, R^3 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^3 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma alquila. Em uma modalidade, R^3 é alcóxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma alcóxila. Em uma modalidade, R^3 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^3 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^3 é alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^3 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^3 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^3 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma arila. Em uma modalidade, R^3 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p-CF_3$. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p-CN$. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -nitro. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -amino, sendo que o grupo amino é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -amino. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila, sendo que o grupo hidroxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila, sendo

que o grupo cicloalcoxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^3 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila. Em uma modalidade, R^3 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada qual sendo adicionalmente opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0089] Em uma modalidade, R^4 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^4 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma alquila. Em uma modalidade, R^4 é alcoxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma alcoxila. Em uma modalidade, R^4 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^4 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^4 é uma alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^4 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^4 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^4 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma arila. Em uma modalidade, R^4 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ - CF_3 . Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -CN. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -nitro. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -amino, sendo que o grupo amino é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -amino. Em uma

modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila, sendo que o grupo hidroxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila, sendo que o grupo cicloalcoxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^4 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila. Em uma modalidade, R^4 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada qual sendo adicionalmente opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^4 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0090] Em uma modalidade, R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma heterociclila.

[0091] Em uma modalidade, R^3 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída, e R^4 é (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^3 e R^1 formam,

junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila, e R^4 é (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou arilalquila; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, ou cicloalcoxila.

[0092] Em uma modalidade, R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e formam, junto com R^1 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, imidazol). Uma pessoa versada na técnica entenderá que, quando R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e formam, junto com R^1 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída, esta modalidade também poderá ser descrita como: um dente R^3 e R^4 está ausente e o outro dente R^3 e R^4 forma, junto com R^1 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, imidazol), que é substituída por R^2 (por exemplo, substituinte no átomo de nitrogênio do anel). Em uma modalidade, R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e formam, junto com R^1 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila. Exemplos de heteroarila incluem, sem limitações, imidazolila, pirrolila, benzimidazolila ou indazolila. Em algumas modalidades, R^1 e R^2 são também combinados para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^3 e R^4 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, tiazol). Uma pessoa versada na técnica entenderá que, quando R^1 e R^2 são também combinados para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^3 e R^4 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída, esta modalidade poderá ser descrita

como: um dentre R^3 e R^4 está ausente e um dentre R^1 e R^2 está ausente, e o outro dentre R^3 e R^4 forma, junto com o outro dentre R^1 e R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, tiazol). Em algumas modalidades, R^1 e R^2 são também combinados para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^3 e R^4 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila. Exemplos de heteroarila incluem, sem limitações, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, piridila ou benzoxazolila. Em uma modalidade, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são combinados para formar, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída (por exemplo, imidazol ou tiazol).

[0093] Em uma modalidade, R^5 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^5 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma alquila. Em uma modalidade, R^5 é alcoxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma alcoxila. Em uma modalidade, R^5 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^5 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^5 é alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^5 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^5 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^5 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma arila. Em uma modalidade, R^5 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p-CF_3$. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p-CN$.

Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -nitro. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -amino, sendo que o grupo amino é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -amino. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila, sendo que o grupo hidroxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila, sendo que o grupo cicloalcoxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^5 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila. Em uma modalidade, R^5 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada qual sendo adicionalmente opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 é uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0094] Em uma modalidade, R^5 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^5 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila.

[0095] Em uma modalidade, R^6 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^6 é halo. Em uma modalidade, R^6 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma alquila. Em uma modalidade, R^6 é alcoxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma alcoxila. Em uma modalidade, R^6 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^6 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^6 é uma alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^6 é uma alquinila.

cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^6 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^6 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma arila. Em uma modalidade, R^6 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p-CF_3$. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p-CN$. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -nitro. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -amino, sendo que o grupo amino é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -amino. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila, sendo que o grupo hidroxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -hidroxila. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila, sendo que o grupo cicloalcoxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^6 é $-(CH_2)_p$ -cicloalcoxila. Em uma modalidade, R^6 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada qual sendo adicionalmente opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 é uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0096] Em uma modalidade, R^7 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^7 é halo. Em uma modalidade, R^7 é uma alquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma alquila. Em uma modalidade, R^7 é alcoxila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma alcoxila. Em uma modalidade, R^7 é uma aminoalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é

uma aminoalquila. Em uma modalidade, R^7 é alquenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma alquenila. Em uma modalidade, R^7 é uma alquinila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma alquinila. Em uma modalidade, R^7 é uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma cicloalquila. Em uma modalidade, R^7 é uma cicloalquilalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma cicloalquilalquila. Em uma modalidade, R^7 é uma arila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma arila. Em uma modalidade, R^7 é uma aralquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma aralquila. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-CF_3$. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-CN$. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-nitro$. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-amino$, sendo que o grupo amino é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-amino$. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-hidroxila$, sendo que o grupo hidroxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-hidroxila$. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-cicloalcoxila$, sendo que o grupo cicloalcoxila é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^7 é $-(CH_2)_p-cicloalcoxila$. Em uma modalidade, R^7 é uma $-(CH_2)_p-heteroarila$, sendo que a heteroarila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma $-(CH_2)_p-heteroarila$. Em uma modalidade, R^7 é uma $-(CH_2)_p-heterociclila$, sendo que a heterociclila é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^7 é uma $-(CH_2)_p-heterociclila$. Em uma modalidade, a alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo.

[0097] Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente

substituída. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma cicloalquila parcialmente saturada opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma cicloalquila parcialmente saturada. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila.

[0098] Em uma modalidade, m é 0. Em uma modalidade, m é 1. Em uma modalidade, m é 2.

[0099] Em uma modalidade, n é 0. Em uma modalidade, n é 1. Em uma modalidade, n é 2.

[0100] Em uma modalidade, p é 0. Em uma modalidade, p é 1. Em uma modalidade, p é 2.

[0101] Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 não é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 não é hidrogênio (por exemplo, quando R^7 está ausente). Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e R^7 não é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 não é hidrogênio (por exemplo, quando R^7 está ausente). Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 e R^2 não é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre

R³ e R⁴ não é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre R⁶ e R⁷ não é hidrogênio. Em uma modalidade, quando R⁵ não é hidrogênio, pelo menos um dentre R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ não é hidrogênio (por exemplo, quando R⁷ está ausente). Em uma modalidade, R⁵ não é hidroxila. Em uma modalidade, R⁵ não é uma hidroxila substituída (por exemplo, alcóxila). Em uma modalidade, R⁵ não é uma alquila. Em uma modalidade, R⁵ não é uma metila.

[0102] Em uma modalidade, R¹ e R² não são uma acila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ não são uma amida opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R¹¹ não é uma amida opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ não são uma acila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R¹¹ não é uma acila opcionalmente substituída.

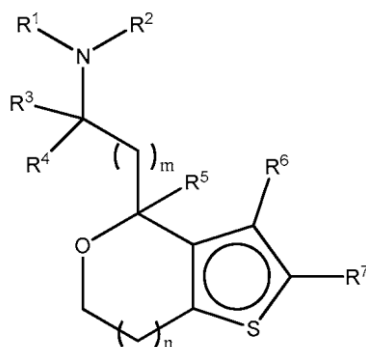
[0103] Em uma modalidade, quando X e Y são CH₂, R³ e R⁴ não são combinados junto com R¹ ou R² e os átomos aos quais eles estão ligados para formar um anel (por exemplo, imidazol ou imidazolina). Em uma modalidade, quando X e Y são CH₂, R³ e R⁴ não são combinados junto com R¹ ou R² e os átomos aos quais eles estão ligados para formar um anel (por exemplo, tiazol).

[0104] Em uma modalidade, quando X e Y são CH₂, R¹ (ou R²) e R⁵ não são combinados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar um anel (por exemplo, pirrolidina ou azetidina).

[0105] Em uma modalidade, quando qualquer um dentre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ou R⁷ é uma alquila ou cicloalquila, a alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais halos (por exemplo, flúor).

[0106] Qualquer uma das combinações de X, Y, Z¹, Z², Z³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m, n, e p é englobada por esta descrição e especificamente provida aqui.

[0107] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIa):



(IIa),

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m e n são definidos no presente em outras partes.

[0108] Em uma modalidade, m é 0 ou 1. Em uma modalidade, n é 1 ou 2. Em uma modalidade, m é 0 e n é 1. Em uma modalidade, n é 0 ou 1. Em uma modalidade, n é 0.

[0109] Em uma modalidade, R⁵ é hidrogênio.

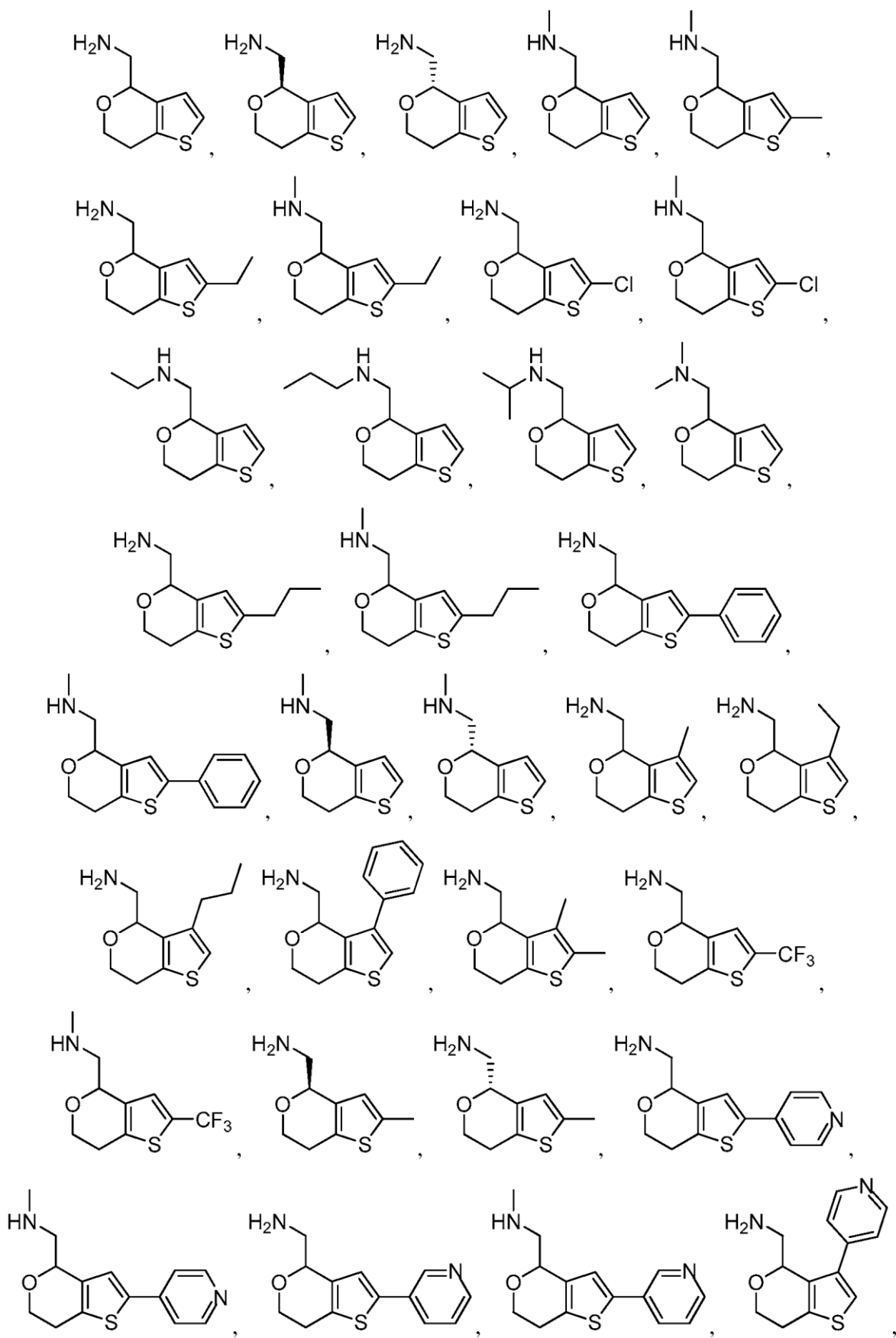
[0110] Em uma modalidade, R¹ e R² são, cada qual independentemente, hidrogênio, alquila C₁-C₄ (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, n-propila ou i-propila)), ou cicloalquila C₃-C₆ (por exemplo, ciclopropila). Em uma modalidade, R¹ e R² são, cada qual independentemente, hidrogênio ou alquila C₁-C₄ (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, n-propila ou i-propila)). Em uma modalidade, R¹ e R² são, cada qual independentemente, alquila C₁-C₄, sendo que um ou

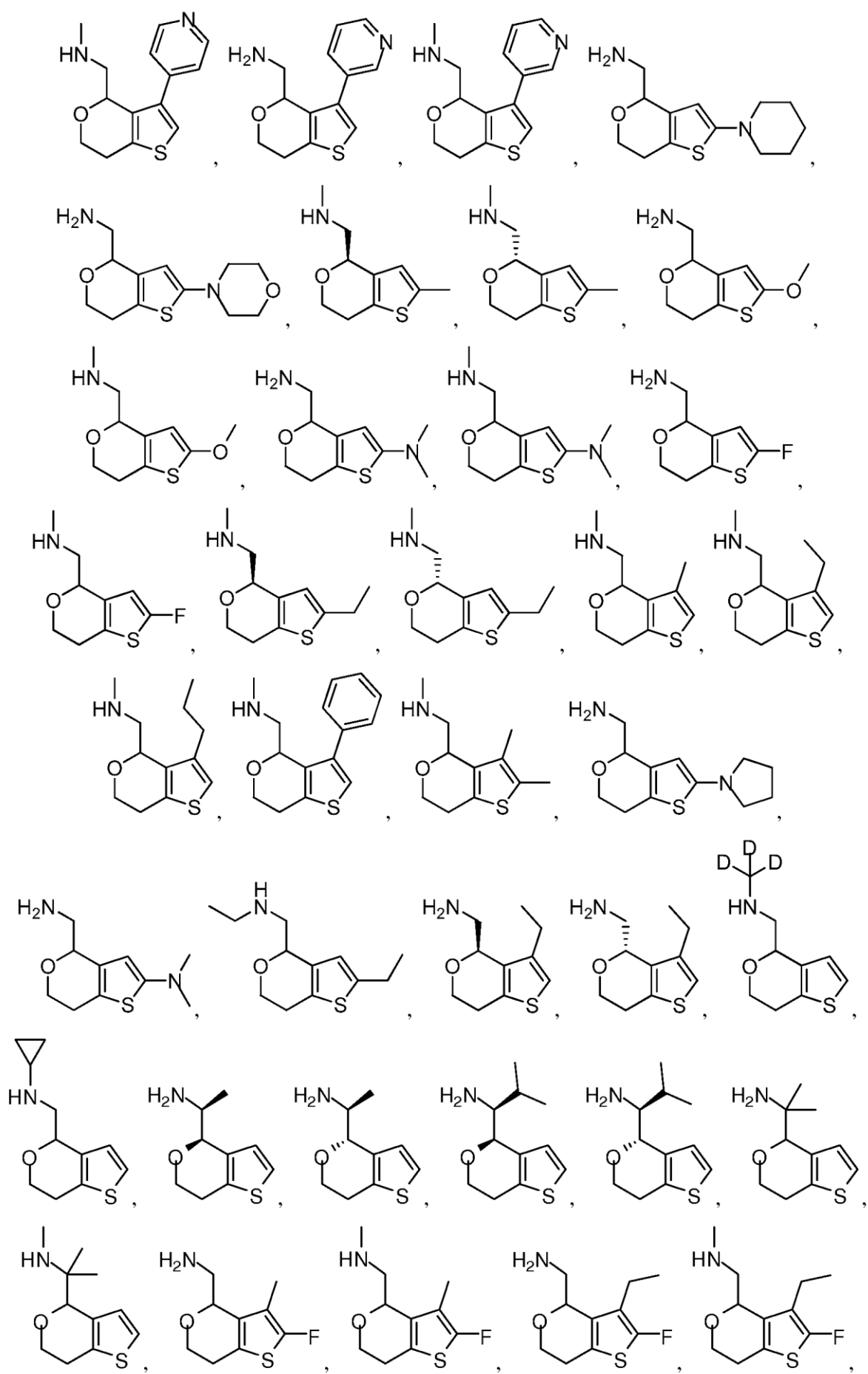
mais hidrogênios na alquila são substituídos por deutério (por exemplo, CD_3).

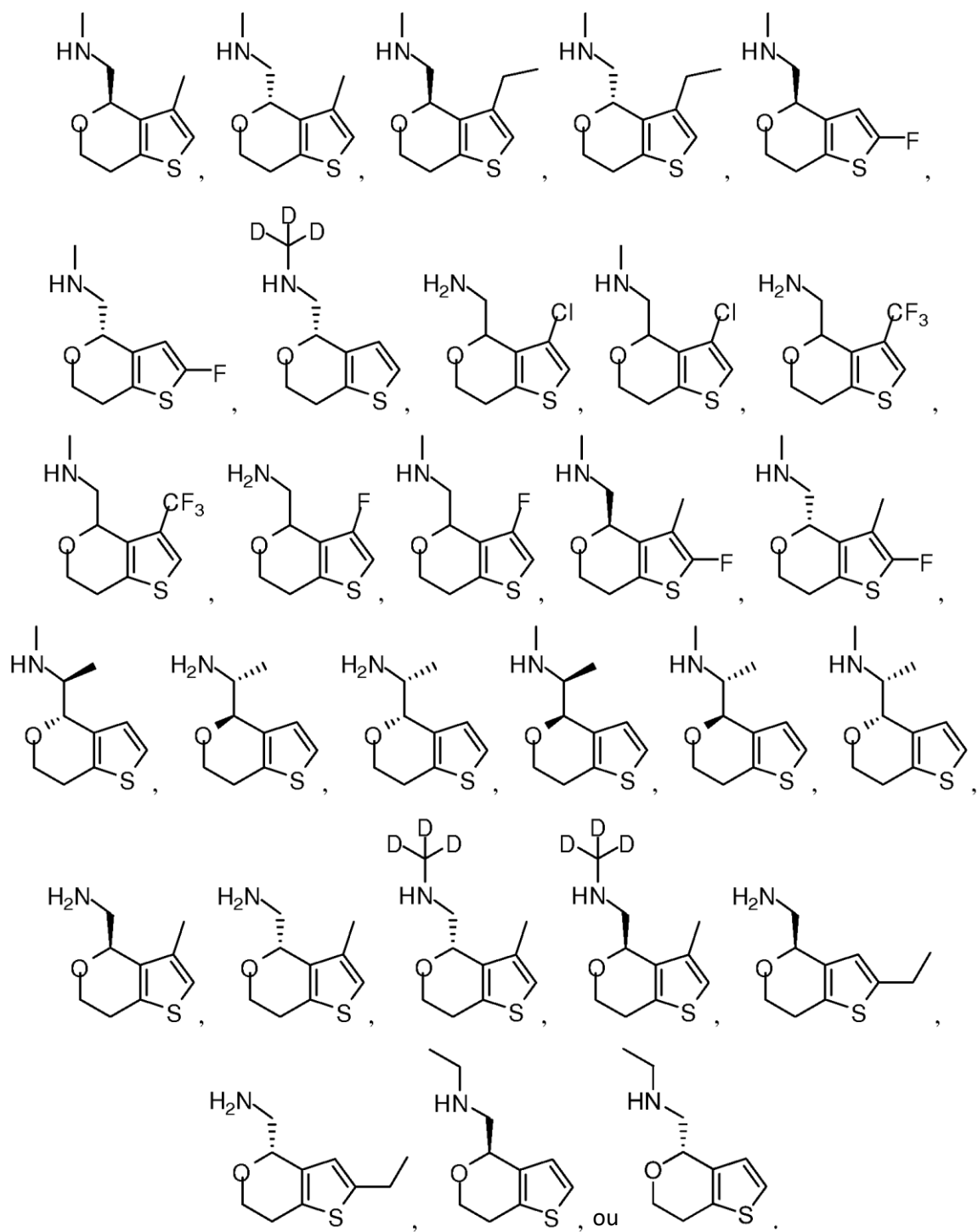
[0111] Em uma modalidade, R^3 e R^4 são hidrogênio ou uma alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, n-propila ou i-propila)). Em uma modalidade, R^3 e R^4 são hidrogênio.

[0112] Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl), alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por exemplo, metila, etila, propila ou CF_3), arila (por exemplo, fenila), heteroarila (por exemplo, piridila), heterociclila (por exemplo, pirrolidinila, piperidinila ou morfolinila), alcoxila (por exemplo, OMe) ou aminoalquila (por exemplo, NMe_2), cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, arila, heteroarila, heterociclila, alcoxila ou aminoalquila. Em uma modalidade, a alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ é opcionalmente substituída com um ou mais flúor. Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila, CF_3 , etila, propila, isopropila, fenila, piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, metoxila, ou dimetilamino.

[0113] Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

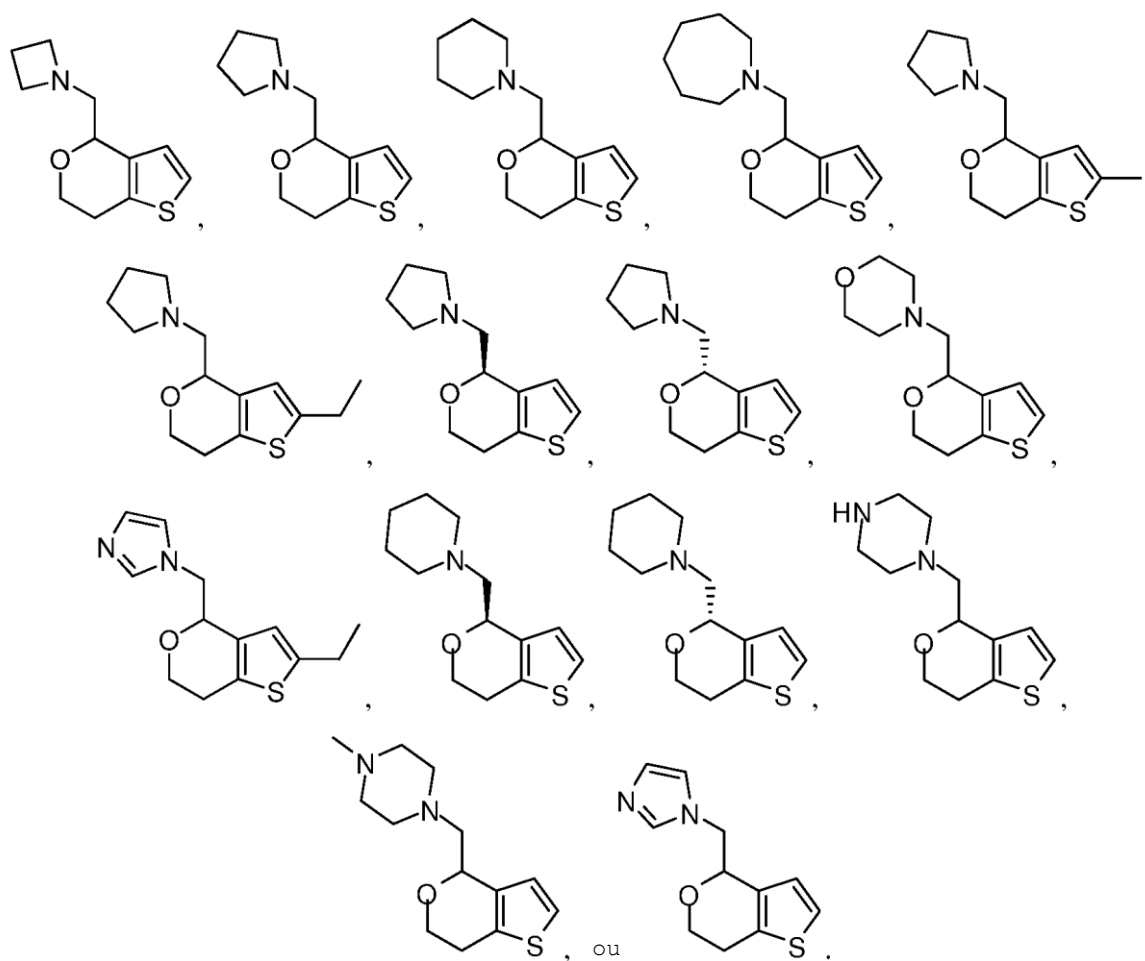




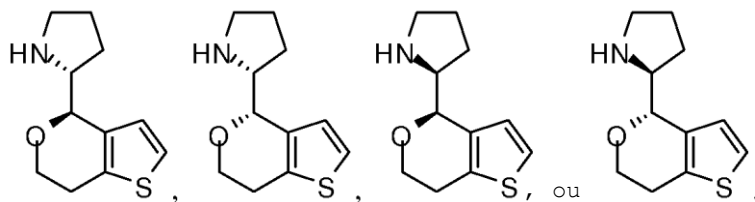


[0114] Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila ou heterociclila, cada qual é opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente

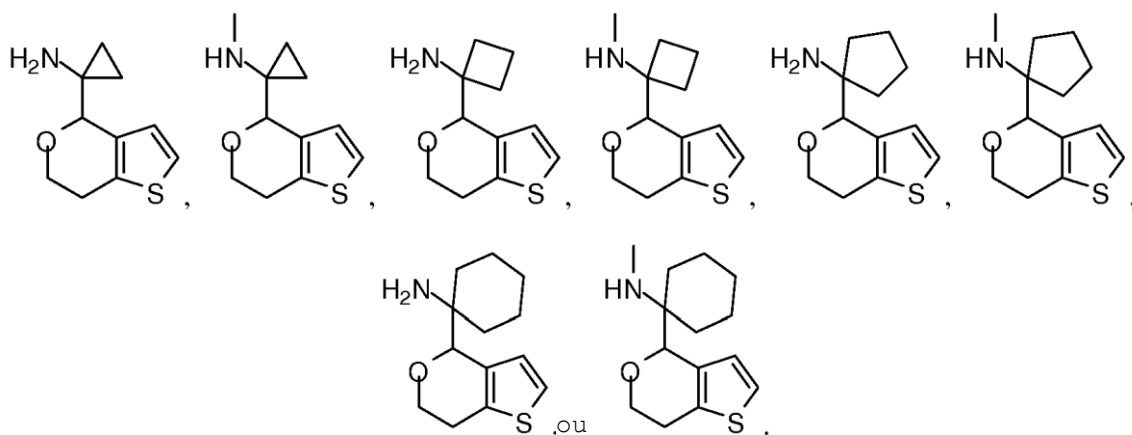
substituída. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila ou heterociclila. Exemplos incluem, sem limitações azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, azepanila, morfolinila, imidazolila, piperazinila e N-metil-piperazinila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



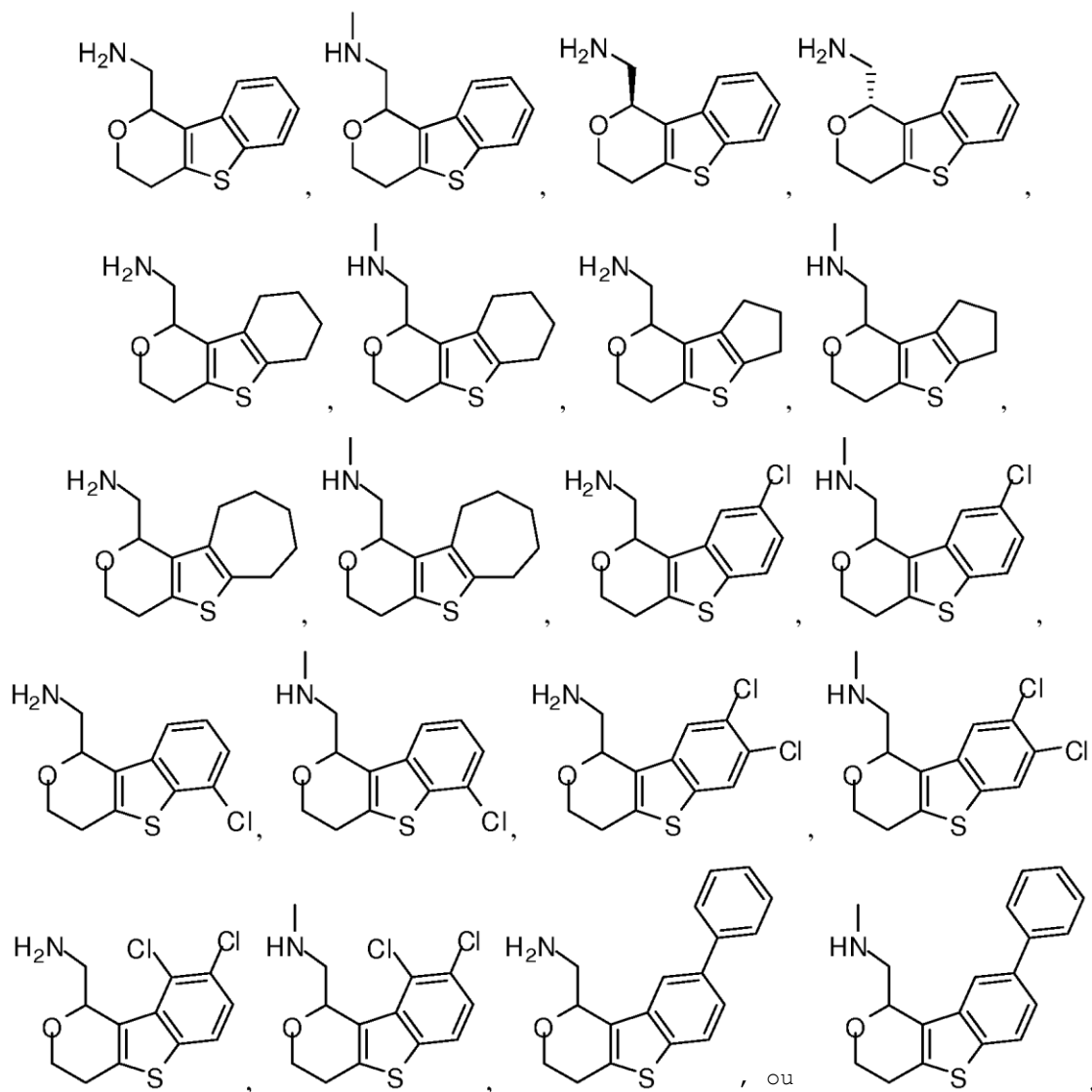
[0115] Em uma modalidade, R^1 e R^3 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, um anel heterociclila opcionalmente substituído (por exemplo, pirrolidina, incluindo, sem limitações, por exemplo, pirrolidina não substituída e N-metil-pirrolidina). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



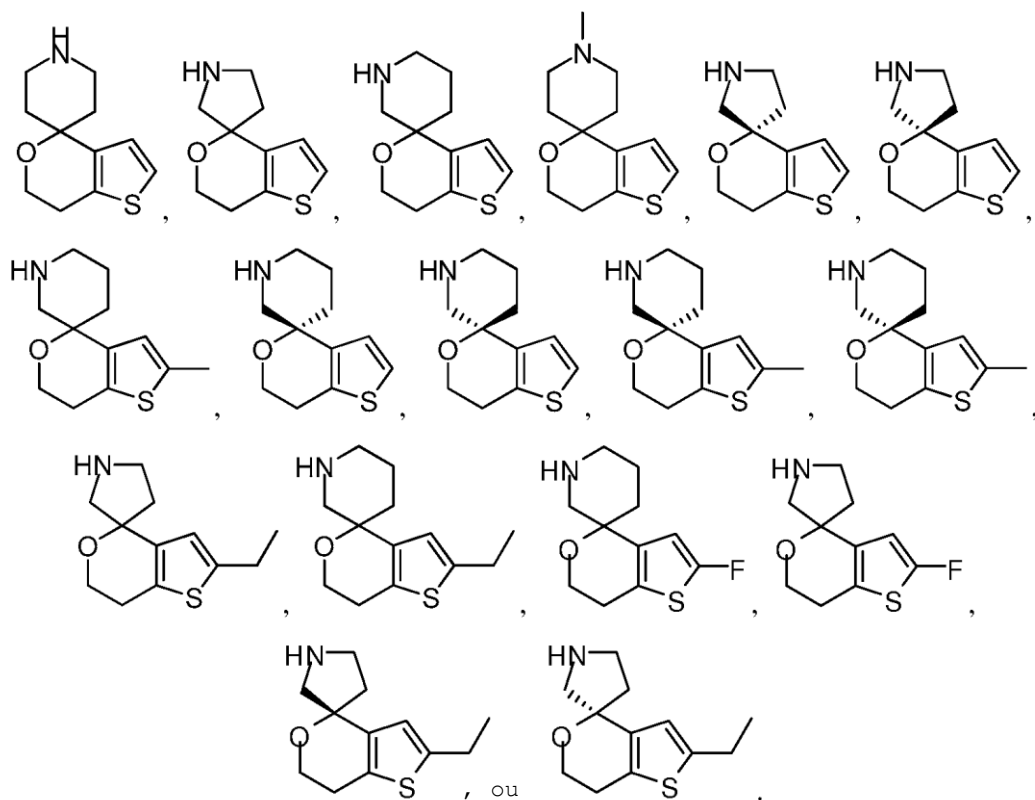
[0116] Em uma modalidade, R^3 e R^4 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila) ou um anel heterociclila (por exemplo, tetrahidrofuranila), cada um dos quais é opcionalmente substituído. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



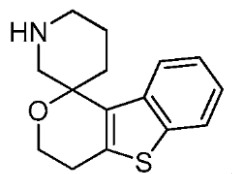
[0117] Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila (por exemplo, fenila) ou anel cicloalquila (por exemplo, com 5, 6 ou 7 membros), cada um dos quais é opcionalmente substituído (por exemplo, por um ou mais halo ou fenila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente substituída. R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila. Exemplos incluem, sem limitações, fenila, ciclopentenila, ciclohexenila e cicloheptenila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



[0118] Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila. Exemplos incluem, sem limitações, pirrolidinila e piperidinila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

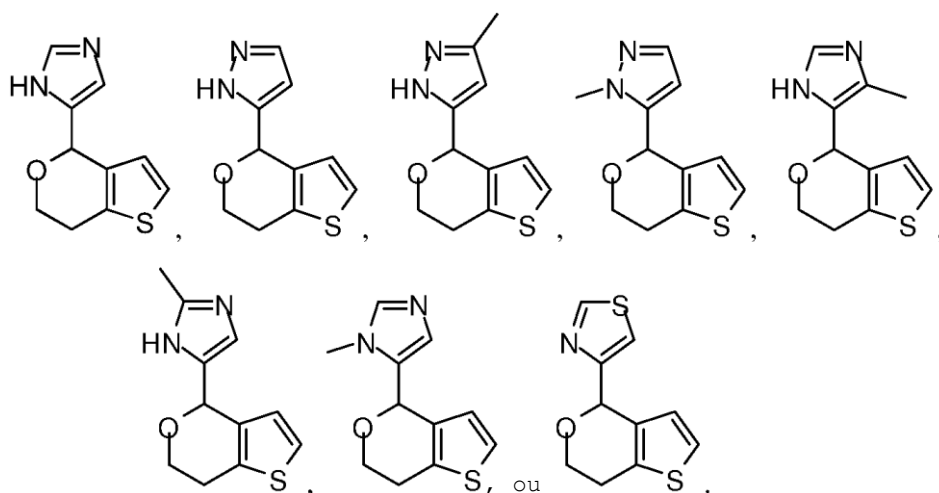


[0119] Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, piperidinila) e R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila). Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila e R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, o seguinte composto:

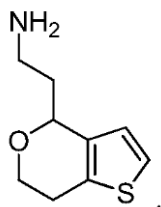


[0120] Em uma modalidade, m é 0 e R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila

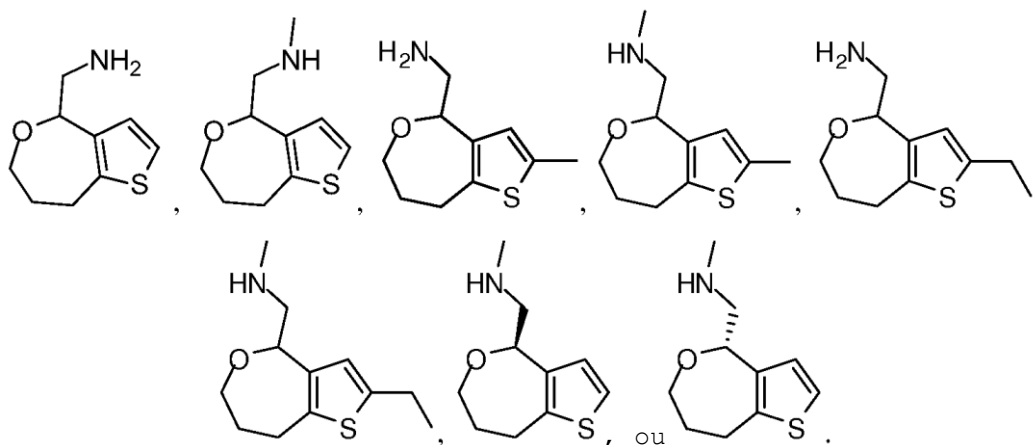
opcionalmente substituída. Em uma modalidade, a heteroarila contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O e S. Exemplos incluem, sem limitações, imidazolila, pirazolila ou tiazolila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



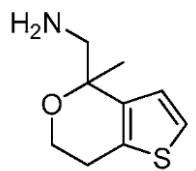
[0121] Em uma modalidade, m é 1. Exemplos específicos incluem, sem limitações, o seguinte composto:



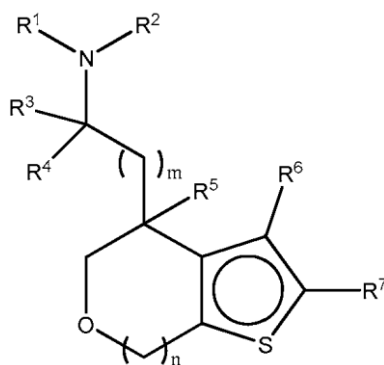
[0122] Em uma modalidade, n é 2. Em uma modalidade, R^1 , R^2 , R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



[0123] Em uma modalidade, R^5 é uma alquila. Em uma modalidade, R^5 é uma alquila C_1 - C_4 . Em uma modalidade, R^5 é metila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, o seguinte composto:



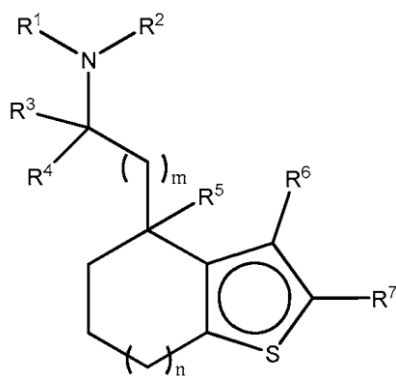
[0124] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIb):



(IIb)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

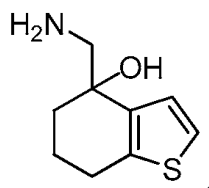
[0125] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIc):



(IIc)

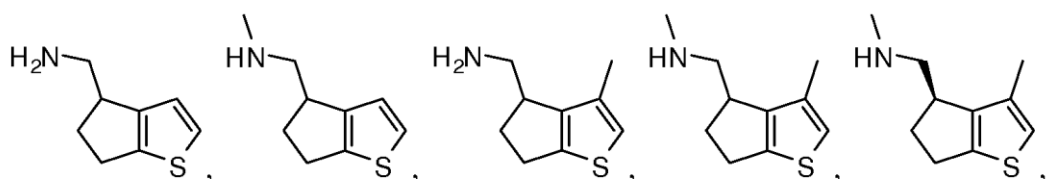
ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

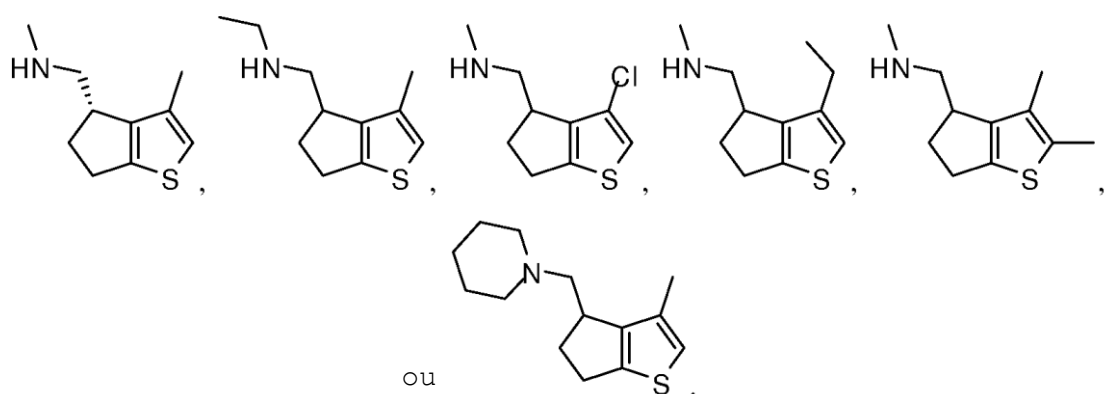
[0126] Em uma modalidade, R^5 é OH. Exemplos específicos incluem, sem limitações, o seguinte composto:



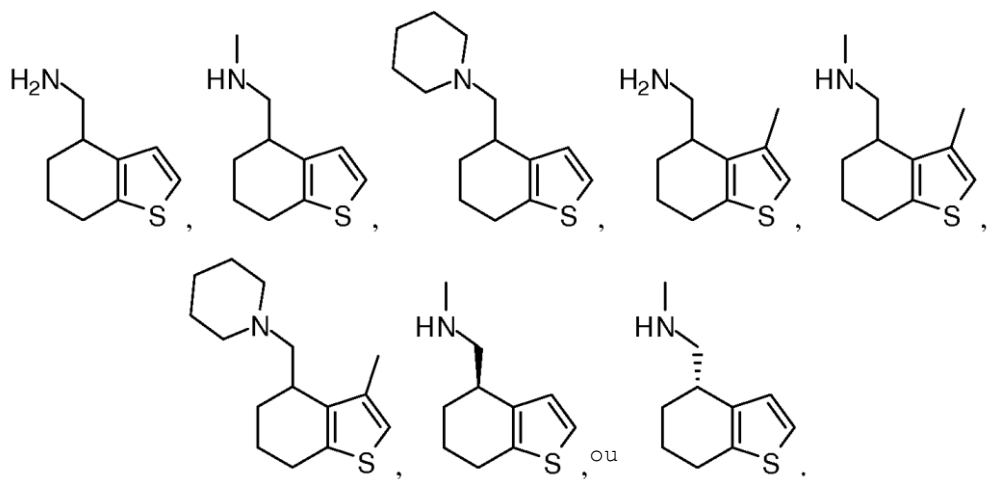
[0127] Em uma modalidade, R^5 é hidrogênio.

[0128] Em uma modalidade, n é 0. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl) ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

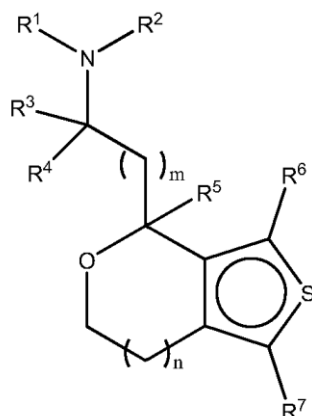




[0129] Em uma modalidade, n é 1. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, piperidinila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



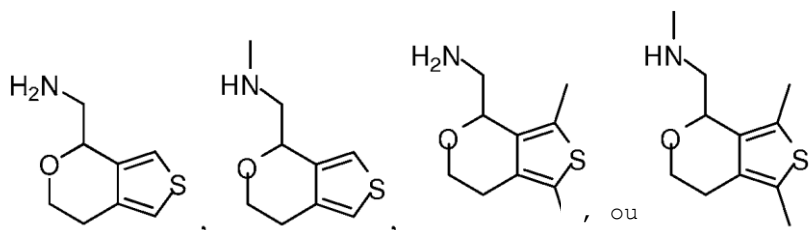
[0130] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIIa):



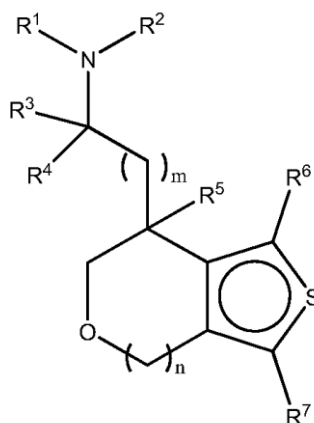
(IIIa)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

[0131] Em uma modalidade, R^1 , R^2 , R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



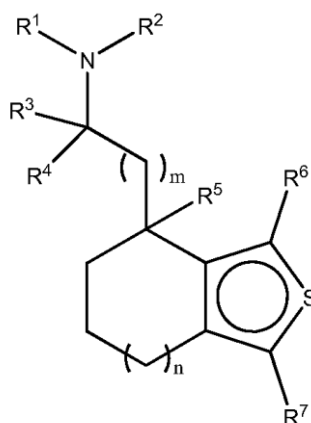
[0132] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIIb):



(IIIb)

ou um sal ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

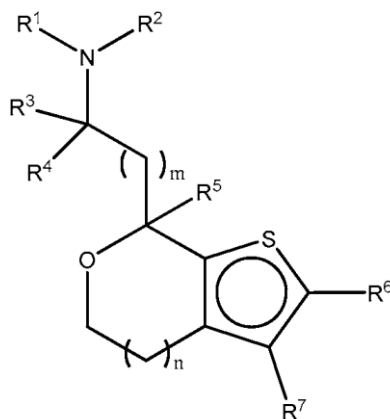
[0133] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IIIc):



(IIIc)

ou um sal ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

[0134] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IVa):



(IVa)

ou um sal ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descrito no presente em outras partes.

[0135] Em uma modalidade, m é 0 ou 1. Em uma modalidade, n é 1 ou 2. Em uma modalidade, m é 0 e n é 1. Em uma modalidade, n é 0 ou 1. Em uma modalidade, n é 0.

[0136] Em uma modalidade, R^5 é hidrogênio.

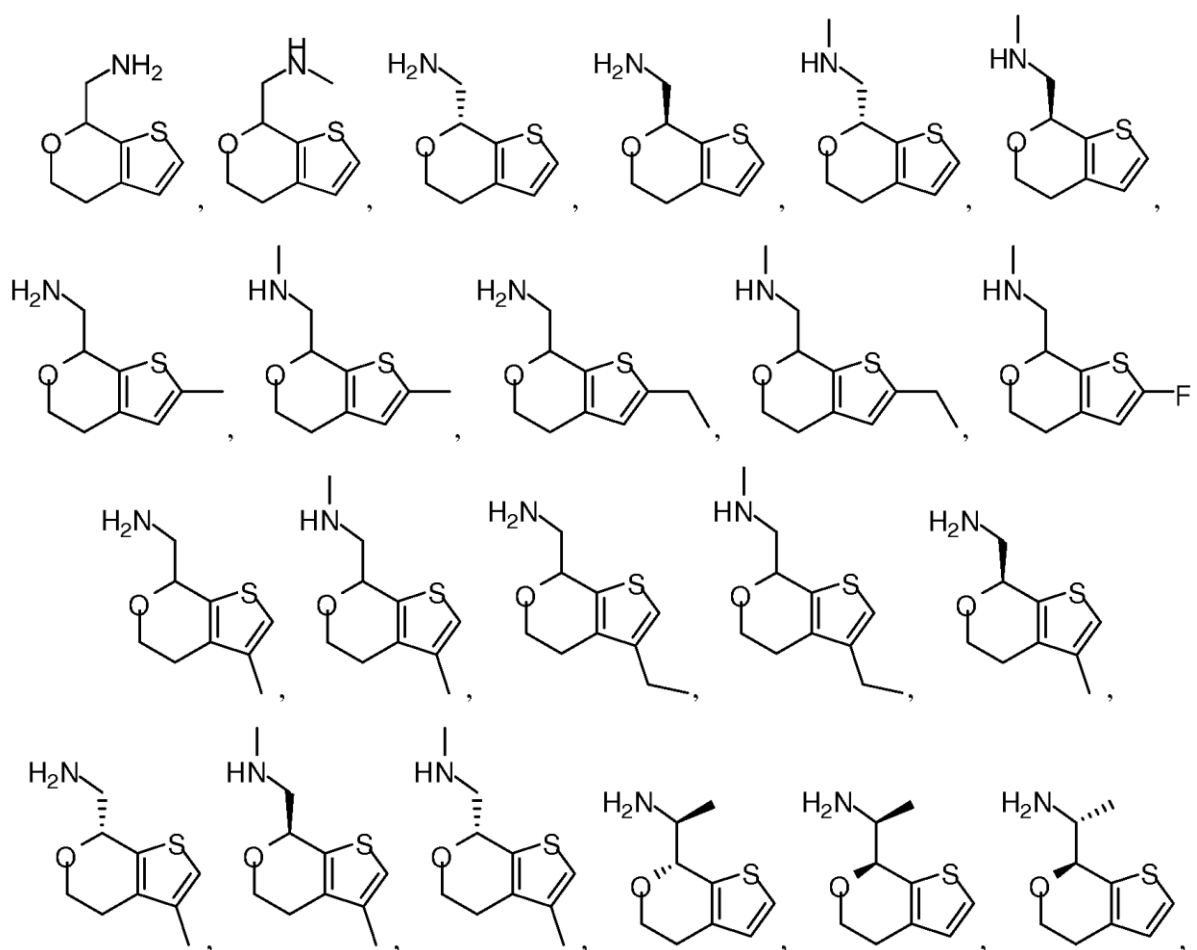
[0137] Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio, alquila C_1-C_4 (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, *n*-propila ou *i*-propila)), ou cicloalquila C_3-C_6 (por exemplo, ciclopropila). Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1-C_4 (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, *n*-propila ou *i*-propila)). Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1-C_4 (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, *n*-propila ou *i*-propila)). Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1-C_4 , sendo que um ou mais hidrogênios na alquila podem ser substituídos por deutério (por exemplo, CD_3).

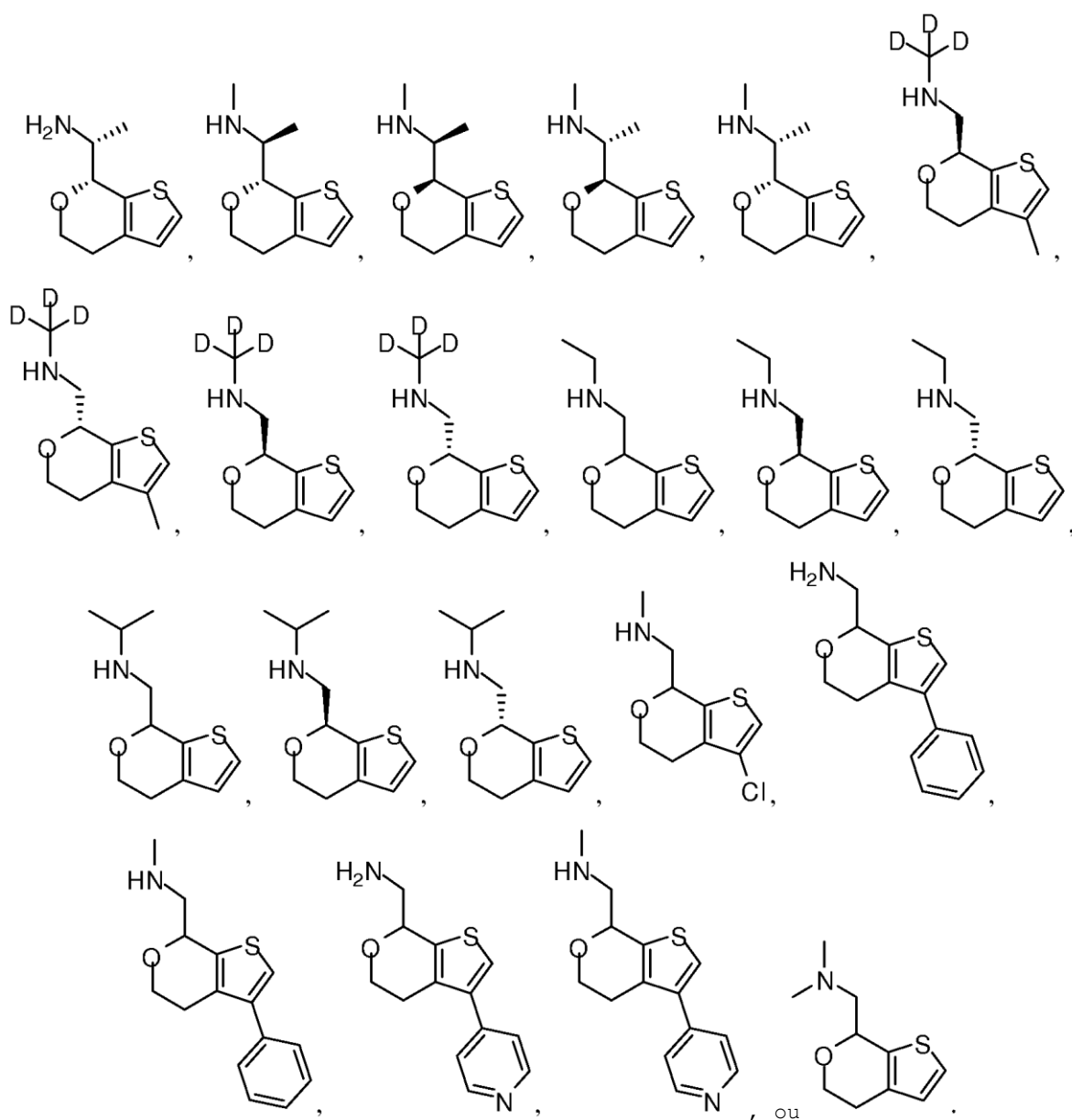
[0138] Em uma modalidade, R^3 e R^4 são hidrogênio ou uma alquila C_1-C_4 (por exemplo, metila, etila ou propila (por exemplo, *n*-propila ou *i*-propila)). Em uma modalidade, R^3 e R^4 são hidrogênio.

[0139] Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl), alquila C_1-C_4 (por exemplo, metila, etila, propila ou CF_3), arila (por exemplo, fenila), heteroarila (por exemplo, piridila), heterociclila (por exemplo, pirrolidinila, piperidinila ou

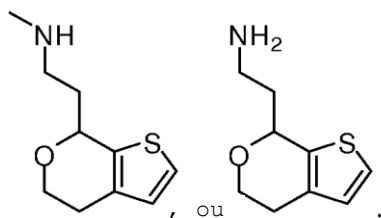
morfolinila), alcoxila (por exemplo, OMe) ou aminoalquila (por exemplo, NMe₂), cada qual é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄, arila, heteroarila, heterociclila, alcoxila ou aminoalquila. Em uma modalidade, a alquila C₁-C₄ é opcionalmente substituída com um ou mais flúor. Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ são, cada qual independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila, CF₃, etila, propila, isopropila, fenila, piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, metoxila, ou dimetilamino.

[0140] Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



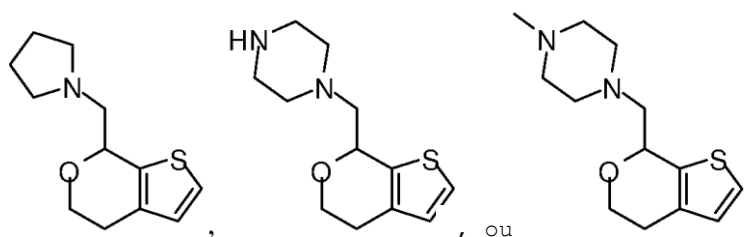


[0141] Em uma modalidade, m é 1. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

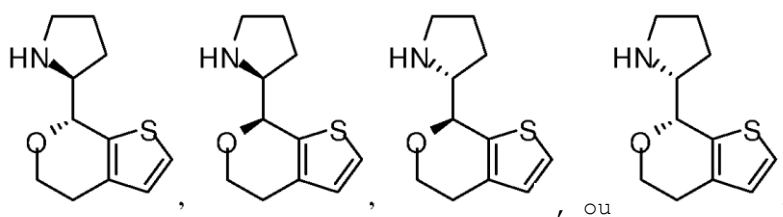


[0142] Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heteroarila ou

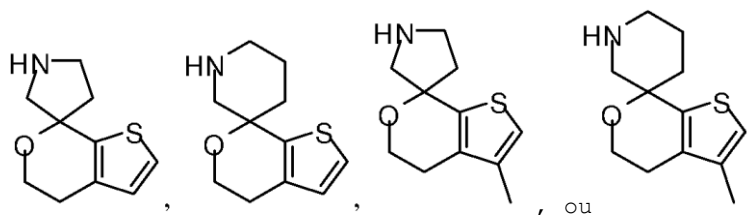
heterociclila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, pirrolidinila ou piperidinila). Exemplos incluem, sem limitações, azetidínila, pirrolidinila, piperidinila, azepanila, morfolinila, imidazolila, piperazinila e N-metil-piperazinila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



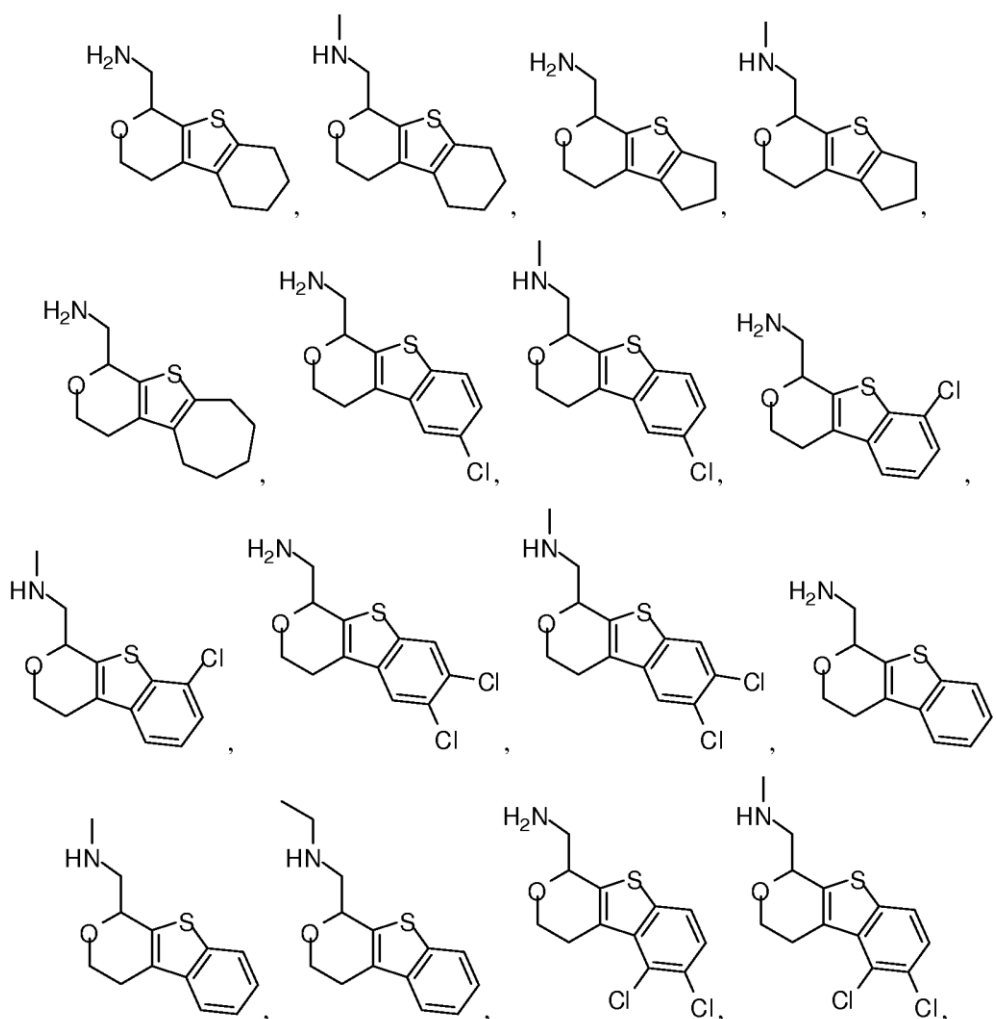
[0143] Em uma modalidade, R^1 e R^3 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, um anel heterociclila opcionalmente substituído (por exemplo, pirrolidina, incluindo, por exemplo, pirrolidina não substituída e N-metil-pirrolidina). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

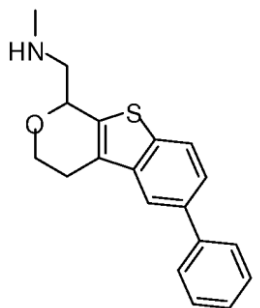


[0144] Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída. Exemplos incluem, sem limitações, pirrolidinila e piperidinila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



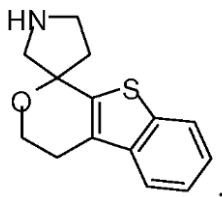
[0145] Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila (por exemplo, fenila) ou um anel cicloalquila (por exemplo, com 5, 6 ou 7 membros), cada qual é opcionalmente substituído (por exemplo, por um ou mais halo ou fenila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente substituída. Exemplos incluem, sem limitações, fenila, ciclopentenila, ciclohexenila e cicloheptenila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



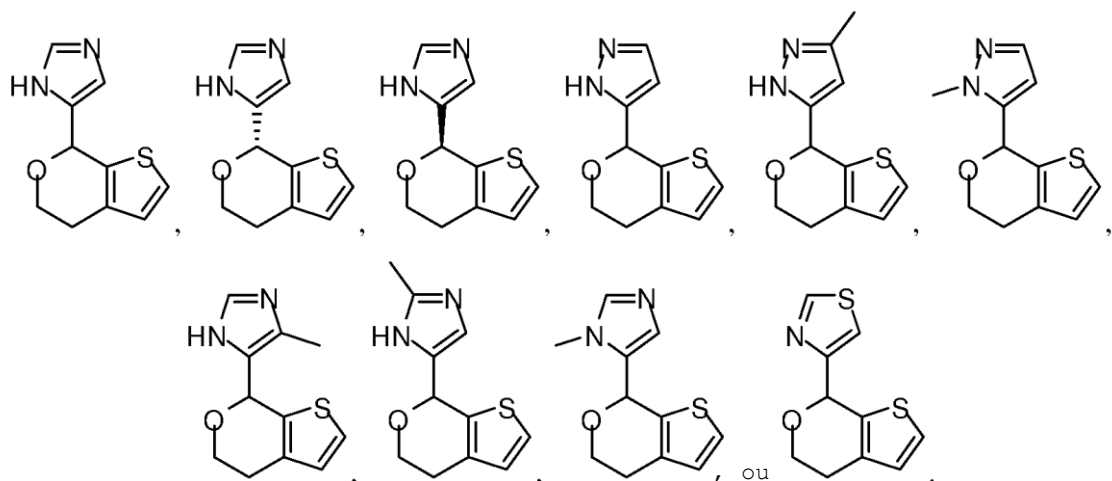


ou

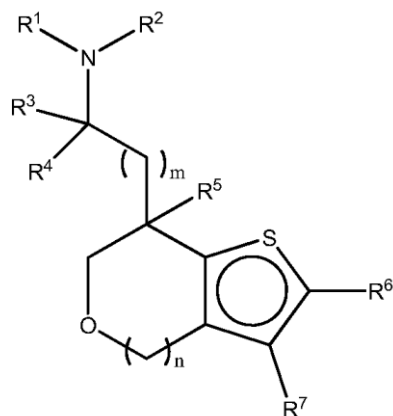
[0146] Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, pirrolidinila) e R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, o seguinte composto:



[0147] Em uma modalidade, m é 0 e R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, a heteroarila contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O e S. Exemplos incluem, sem limitações, imidazolila, pirazolila ou tiazolila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



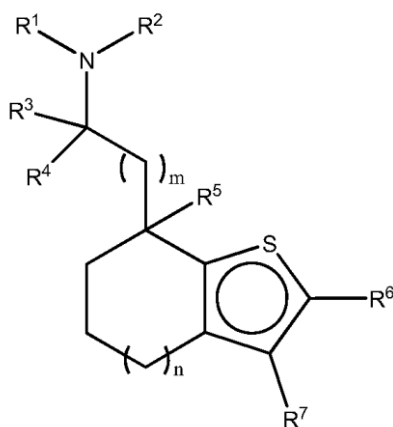
[0148] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IVb):



(IVb)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são definidos no presente em outras partes.

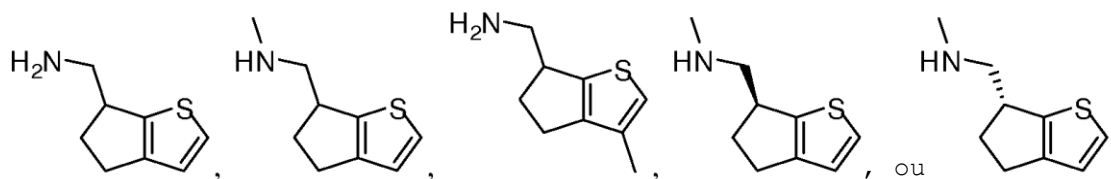
[0149] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (IVc):



(IVc)

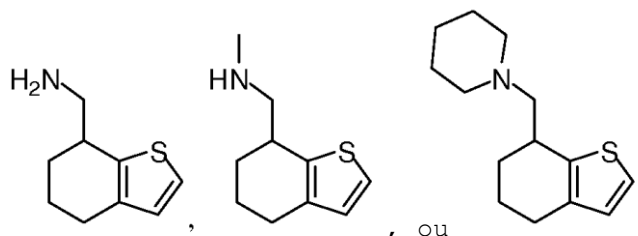
ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são definidos no presente em outras partes.

[0150] Em uma modalidade, n é 0. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl) ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

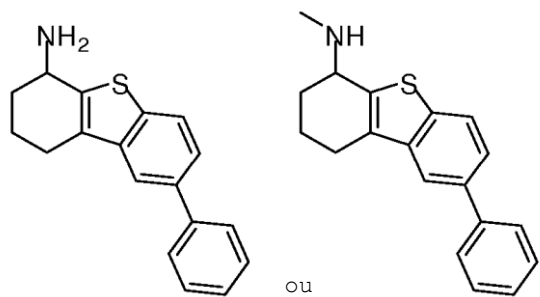


[0151] Em uma modalidade, n é 1. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^1 e R^2 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, piperidinila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual

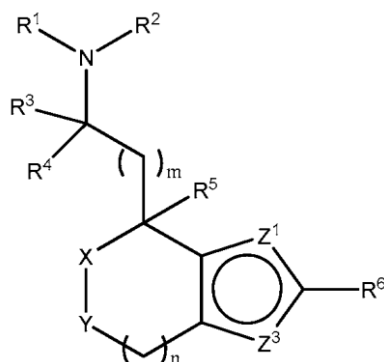
independentemente, hidrogênio ou uma alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



[0152] Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila (por exemplo, arila) ou anel cicloalquila (por exemplo, com 5, 6 ou 7 membros), cada um dos quais é opcionalmente substituído (por exemplo, por um ou mais halo ou fenila). Em uma modalidade, R⁶ e R⁷ formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma arila opcionalmente substituída. Exemplos incluem, sem limitações, fenila, ciclopentenila, ciclohexenila e cicloheptenila. Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:

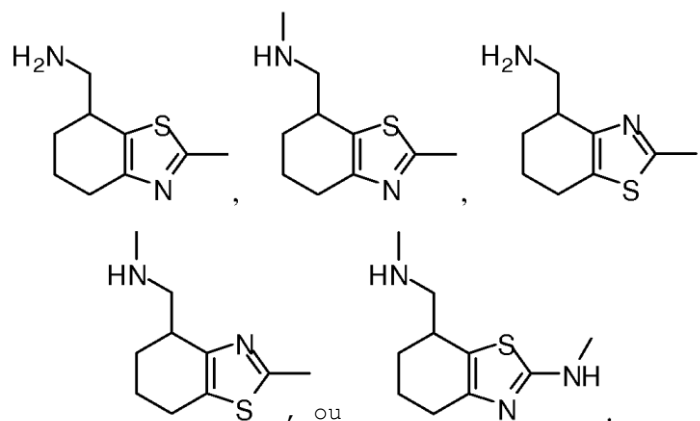


[0153] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (V):

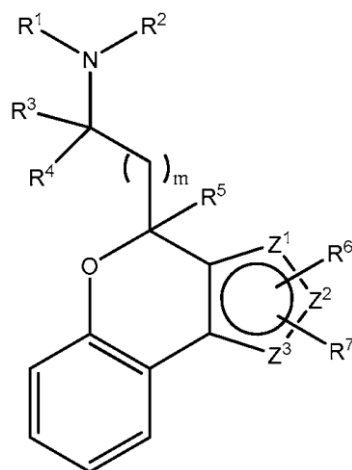


(V)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^3 , X , Y , m e n são definidos no presente em outras partes. Em uma modalidade, Z^1 é N e Z^3 é S. Em uma modalidade, Z^1 é S e Z^3 é N. Em uma modalidade, X e Y são CH_2 . Em uma modalidade, m é 0 e n é 1. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênios. Em uma modalidade, R^6 é hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl), alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila) ou amino opcionalmente substituído (por exemplo, aminoalquila, tal como metilamino). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



[0154] Em uma modalidade, é provido aqui um composto de fórmula (VI):



(VI)

ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que

dois dentre Z^1 , Z^2 e Z^3 são C, e um dentre Z^1 , Z^2 e Z^3 é S;

R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila ou aralquila, cada qual é opcionalmente substituída; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^8$, sendo que R^8 é SO_2 alquila ou SO_2 arila, cada dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, uma heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^3 e R^4 são, cada qual independentemente, (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila ou aralquila, cada qual é opcionalmente substituída; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, sendo que R^9 é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^3 e R^4 formam, junto

com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída; ou (iv) R^3 e R^1 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída, e R^4 é (i) ou (ii); ou (v) R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma dupla ligação e formam, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, uma heteroarila opcionalmente substituída;

R^5 é (i) hidrogênio, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila ou aralquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$, sendo que R^{10} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila ou cicloalcoxila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^5 e R^1 formam, junto os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída;

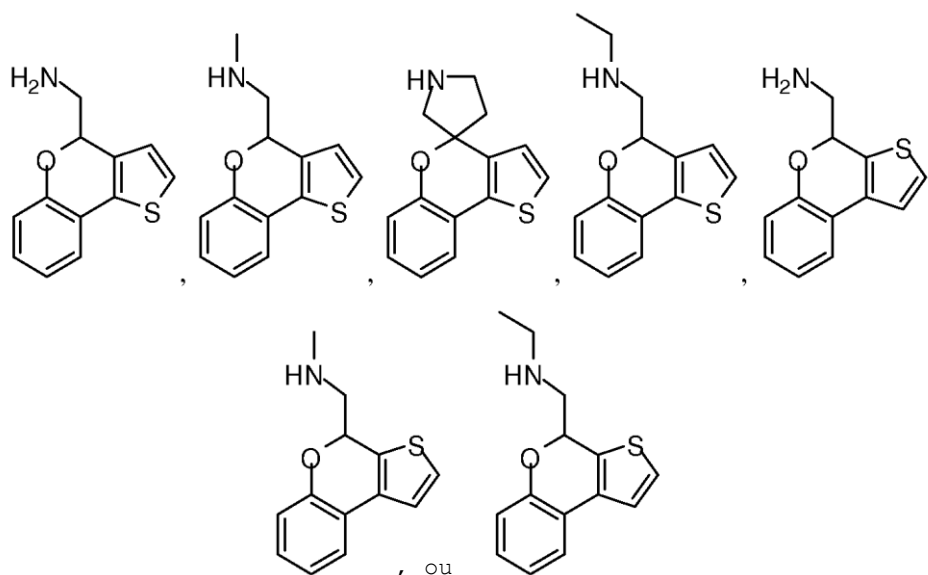
R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, (i) hidrogênio, halo, alquila, alcoxila, aminoalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila ou aralquila, cada qual é opcionalmente substituído; (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$, sendo que R^{11} é CF_3 , CN, nitro, amino, hidroxila, cicloalcoxila, heteroarila ou heterociclila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou (iii) R^6 e R^7 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, um anel arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituído; e

m é 0, 1 ou 2;

cada ocorrência de p é, independentemente, 0, 1 ou 2.

[0155] Em uma modalidade, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^3 e m são como definido no presente em outras partes. Em uma modalidade, Z^1 e Z^2 são C e Z^3 é S. Em uma modalidade, Z^1 é S e Z^2 e Z^3 são C.

Em uma modalidade, m é 0. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são, cada qual independentemente, hidrogênio ou uma alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Em uma modalidade, R^3 e R^4 são hidrogênios. Em uma modalidade, R^5 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^1 e R^5 formam, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, uma heterociclila opcionalmente substituída (por exemplo, pirrolidinila). Em uma modalidade, R^6 e R^7 são, cada qual independentemente, hidrogênio, halo (por exemplo, F ou Cl) ou alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída (por exemplo, metila ou etila). Exemplos específicos incluem, sem limitações, os seguintes compostos:



[0156] Deve-se notar que existe uma discrepância entre uma estrutura mostrada e um nome químico dado à estrutura, sendo que à estrutura mostrada é dado maior peso. Adicionalmente, se a estereoquímica de uma estrutura ou porção de uma estrutura não estiver indicada com, por exemplo, linhas cheias ou tracejadas, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como englobando todos os seus estereoisômeros ou uma mistura dos mesmos. Onde o composto provido aqui contém um grupo alquenila

ou alquinila, o composto pode existir como um isômero geométrico *cis/trans* (ou Z/E) ou uma mistura dos mesmos. Onde os isômeros estruturais forem interconversíveis, o composto pode existir como um único tautômero ou uma mistura de tautômeros. Isto pode tomar a forma de um tautomerismo de próton no composto que contém, por exemplo, um grupo imino, ceto ou oxima; ou o chamado tautomerismo de valência no composto que contém, por exemplo, uma porção aromática. Segue que um único composto pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

[0157] Os compostos providos aqui podem ser enantiomericamente puros ou diasteromericamente puros, tal como um único enantiômero ou um único diasteroisômero, ou ser misturas estereoisoméricas, tal como uma mistura de enantiômeros e/ou de diasteroisômeros, por exemplo, uma mistura racêmica de dois enantiômeros ou enriquecida enantiomericamente; ou uma mistura de dois ou mais diasteroisômeros. Em algumas instâncias, para compostos que passam por uma epimerização *in vivo*, uma pessoa versada na técnica reconhecerá que a administração de um composto em sua forma (R) é equivalente à administração do composto em sua forma (S) e *vice versa*. Técnicas convencionais para a preparação/isolamento do enantiômeros ou diasteroisômeros individuais incluem a síntese a partir de um precursor oticamente puro adequado, a síntese assimétrica a partir de materiais de partida aquirais, ou resolução de uma mistura estereomérica por, por exemplo, cromatografia quiral, recristalização, resolução, formação de sal diasteromérico, ou derivatização em adutos diasteroméricos seguida de separação.

[0158] Quando o composto provido aqui contém uma porção ácida ou básica, ele também pode ser provido como um sal

farmaceuticamente aceitável (Ver Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; e "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use" Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH e VHCA, Zurich, 2002).

[0159] Ácidos adequados para uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitações, ácido acético, 2,2-dicloroacético, amino-ácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido bórico, ácido canfórico, ácido (+)canfórico, ácido canforssulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido ciclohexanossulfâmico, ácido dodecilssulfúrico, ácido etano-1,2-disulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptanóico, ácido glucônico, ácido D-glucônico, ácido glucurônico, ácido D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido iodídrico, ácido isoetônico, ácido (+)-L-lático, ácido ($\pm$)-DL-lático, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido piroglutâmico, ácido L-pirglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico,

ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido tartárico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico, ácido undecilênico e ácido valérico.

[0160] Bases adequadas para uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis, incluem, sem limitações, bases inorgânicas, tais como hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, hidróxido de zinco, hidróxido de sódio, ou amônia; e bases orgânicas, tais como aminas primárias, secundárias, terciárias e quaternárias, alifáticas e aromáticas, incluindo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilenodiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazola, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundárias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, e trometamina.

[0161] A menos que o contrário seja especificado, o termo "composto" referido no presente, como, por exemplo, um composto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V), ou (VI) tem a intenção de englobar uma ou mais características que seguem: uma base livre do composto ou um sal do mesmo, um estereoisômero ou uma mistura de dois ou mais estereoisômeros, uma forma sólida (por exemplo, uma forma cristalina ou uma forma amorfa) ou uma mistura de duas ou mais formas cristalinas do mesmo, ou um solvato (por exemplo, a

hidrato) do mesmo. Em certas modalidades, o termo "composto" aqui referido tem a intenção de englobar uma forma farmacêuticamente aceitável do composto incluindo, sem limitações, uma base livre, um sal farmacêuticamente aceitável, um estereoisômero ou uma mistura de dois ou mais estereoisômeros, uma forma sólida (por exemplo, uma forma cristalina ou uma forma amorfa) ou uma mistura de duas ou mais formas sólidas, um solvato (por exemplo, a hidrato), ou um cocrystal do mesmo. Em uma modalidade, o termo "composto" aqui referido, tal como, por exemplo, um composto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V), ou (VI) tem a intenção de englobar um solvato (por exemplo, um hidrato) do mesmo.

[0162] O composto aqui provido pode também ser provido como uma prodroga, a qual é um derivado funcional do composto, por exemplo, de fórmula (I) e é rapidamente conversível para o composto principal *in vivo*. Prodrogas são comumente úteis porque, em algumas situações, elas podem ser mais fáceis de se administrar que o composto principal. Elas podem, por exemplo, estar biodisponibilizadas por administração oral enquanto que o composto principal não é. A prodroga pode também ter solubilidade aprimorada em composições farmacêuticas em relação ao composto principal. Uma prodroga pode ser convertida na droga principal por vários mecanismos, incluindo processos enzimáticos e hidrólise metabólica. Ver Harper, *Progress in Drug Research* 1962,4,221-294; Morozowich *et al*o in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sei. 1977; "Bioreversible Carrier⁵ in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sei. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*,

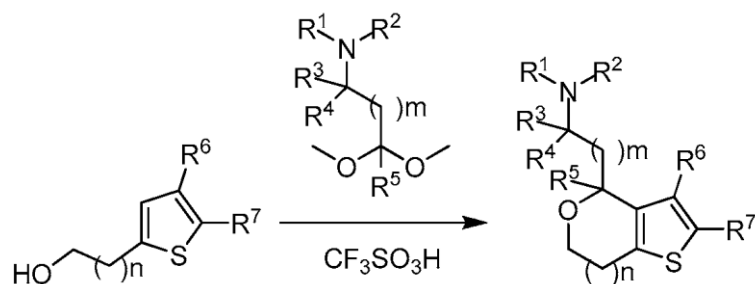
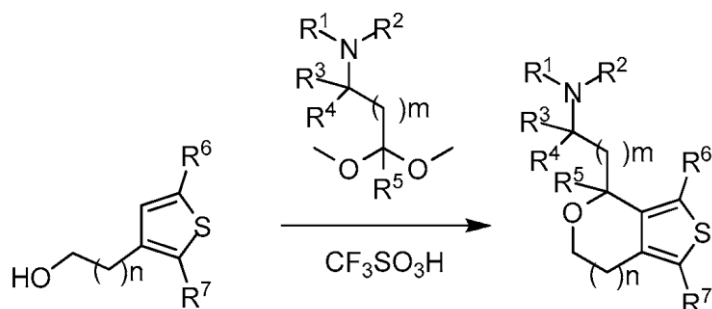
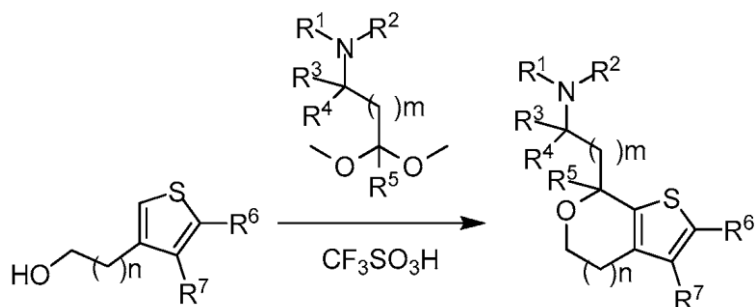
Curr. Pharm. Design 1999,5,265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997,27,235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998,11,345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996,671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218,2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990,15,143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997,20,1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979,86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17,179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992,8,1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,115-130; Fleisher et al., *Métodos Enzymol.* 1985,112,360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sei.* 1983,72,324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soe., Chem. Commun.* 1991,875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sei.* 1996,4,49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* 1993,45,866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,117-151; Tailor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997,2,148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,63-80; and Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmae.* 1989,28,497-507.

Esquemas Sintéticos

[0163] Os esquemas abaixo proveem exemplos de métodos sintéticos para a preparação dos compostos aqui providos. Uma pessoa de conhecimento comum da técnica entenderá que métodos similares podem ser aplicados para preparar os compostos aqui providos. Em outras palavras, uma pessoa de conhecimento comum

da técnica reconhecerá que ajustes adequados nos reagentes, grupos protetores, condições de reação e sequências de reação podem ser aplicados para preparar uma modalidade desejada. As reações podem ser escalonadas para cima ou para baixo para adequar a quantidade de material a ser preparado.

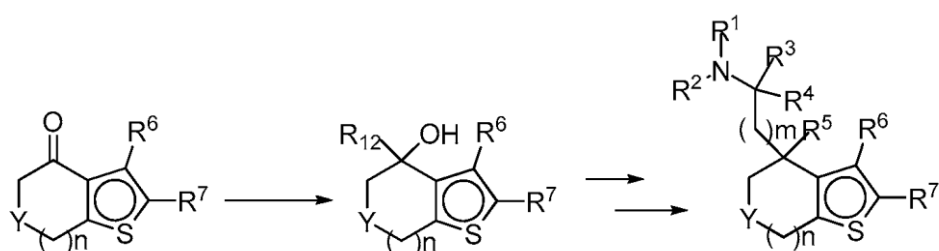
[0164] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) pode ser preparado seguindo os Esquemas 1-3, usando materiais de partida adequados conhecidos da técnica e/ou disponíveis a partir de uma fonte comercial. Em uma modalidade, o material de partida hidroxialquil tiofeno dos Esquemas 1-3 é conhecido ou pode ser preparado usando métodos conhecidos iniciando com compostos comercialmente disponíveis. Em uma modalidade, o material de partida amino-aldeído dimetil acetal dos Esquemas 1-3 é conhecido ou pode ser preparado usando métodos conhecidos iniciando com compostos comercialmente disponíveis. É entendido que outros acetais, tal como, por exemplo, dietil acetais, podem também ser usados como o material de partida da reação dos Esquemas 1-3. Em uma modalidade, a reação é realizada em um solvente éter, tal como, por exemplo, 1,4-dioxano. Em uma modalidade, outros ácidos que não o ácido trifluorometil sulfônico podem ser usados para facilitar a reação. Em algumas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , ou R^7 podem ser adicionalmente transformados para grupos funcionais adequados, como descrito para a fórmula (I), após a etapa de formação de anel dos Esquemas 1-3, usando métodos conhecidos da técnica. Exemplos específicos e não limitantes de tais transformações são descritos nos Procedimentos Gerais nos Exemplos.

Esquema 1Esquema 2Esquema 3

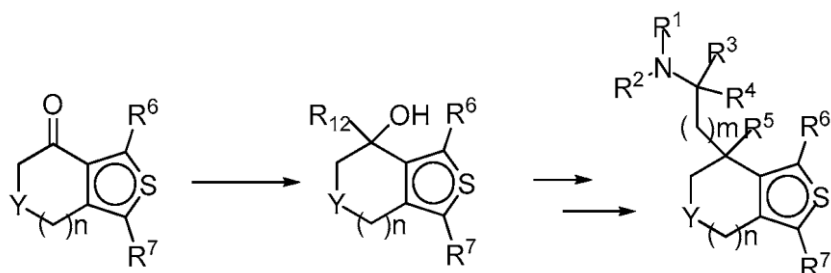
[0165] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) pode ser preparado seguindo os Esquemas 4-6, usando materiais de partida nucleofílicos adequados conhecidos da técnica e/ou disponíveis a partir de uma fonte comercial. Em uma modalidade, R_{12} pode ser ciano, ou uma alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila adequadas, entre outros. Em uma modalidade, o material de partida tiofeno cetona dos Esquemas 4-6 é conhecido ou pode ser preparado usando métodos conhecidos a partir de compostos comercialmente disponíveis. O composto hidroxila dos Esquemas 4-6 pode ser

transformado para um composto de fórmula (I) usando métodos conhecidos da técnica. Em algumas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , ou R^7 podem ser adicionalmente transformados para grupos funcionais adequados, como descrito para a fórmula (I), usando métodos conhecidos da técnica. Exemplos específicos e não limitantes de tais transformações são descritos nos Procedimentos Gerais nos Exemplos.

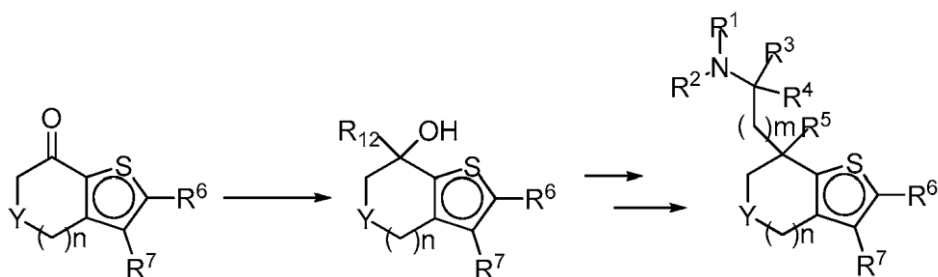
Esquema 4



Esquema 5



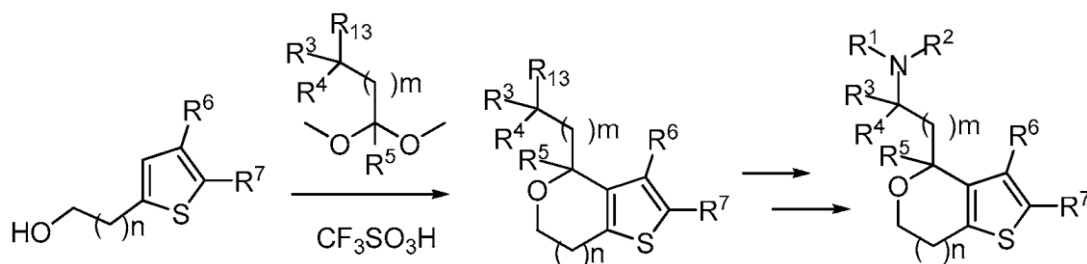
Esquema 6



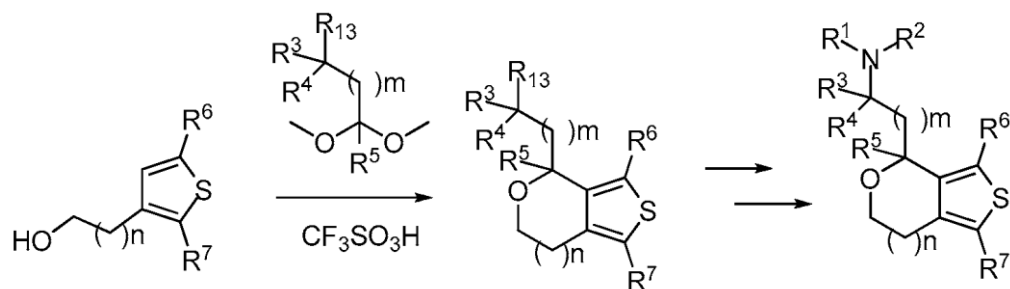
[0166] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) pode ser preparado seguindo os Esquemas 7-9, usando materiais de partida adequados conhecidos da técnica e/ou disponíveis a partir de uma fonte comercial. Em uma modalidade, R_{13} é um grupo de saída

adequado, tal como, por exemplo, halo, tal como cloro, ou R_{13} pode ser um grupo tal como hidroxil, que pode ser transformado para um grupo de saída adequado, tal como, por exemplo, tosilato, triflato, mesilato, ou nosilato, ou R_{13} pode ser ele mesmo um grupo de saída hidroxiderivado. Em uma modalidade, o material de partida hidroxialquil tiofeno dos Esquemas 7-9 é conhecido ou pode ser preparado usando métodos conhecidos iniciando com compostos comercialmente disponíveis. Em uma modalidade, o material de partida dimetil acetal dos Esquemas 7-9 é conhecido ou pode ser preparado usando métodos conhecidos iniciando com compostos comercialmente disponíveis. Entende-se que outros acetais, tal como, por exemplo, dietil acetais, podem também ser usados como o material de partida da reação dos Esquemas 7-9. Em uma modalidade, a reação é realizada em um solvente éter, tal como, por exemplo, 1,4-dioxano. Em uma modalidade, outros ácidos que não o ácido trifluorometil sulfônico podem ser usados para facilitar a reação. Em algumas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , ou R^7 podem ser adicionalmente transformados para grupos funcionais adequados, como descrito para fórmula (I), usando métodos conhecidos da técnica. Exemplos específicos e não limitantes de tais transformações são descritos nos Procedimentos Gerais nos Exemplos.

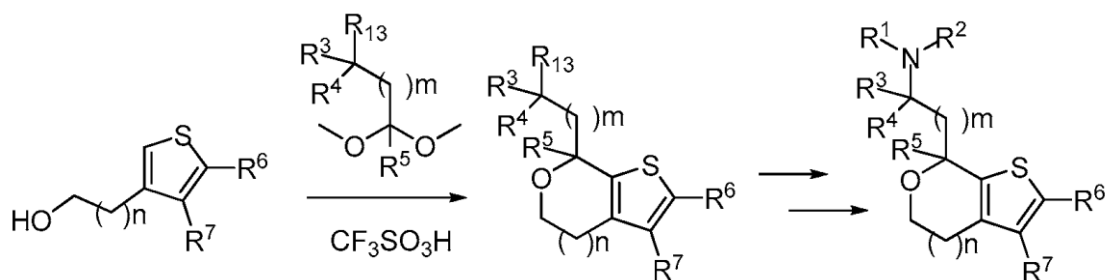
Esquema 7



Esquema 8



Esquema 9



[0167] Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) é preparado como uma mistura de dois ou mais estereoisômeros ou diaestereoisômeros. Em uma modalidade, os estereoisômeros ou diaestereoisômeros são separados usando técnicas conhecidas daqueles versados na técnica, incluindo, sem limitações, cromatografia de coluna quiral e resolução quiral pela formação de um sal com uma forma quiral adequada. Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) é preparado seguindo uma ou mais reações estereoseletivas. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é preparado como um estereoisômero substancialmente puro.

Métodos de Tratamento, Prevenção e/ou controle

1. Ensaios in Vivo

[0168] Em uma modalidade, é provido aqui um método de administração de um composto aqui provido, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, em um

modelo de doença que é conhecido da técnica. Em uma modalidade, o modelo de doença é um modelo animal. Em uma modalidade, é provido aqui um método de administração de um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, em um modelo de animal que é preditivo de eficácia no tratamento de certas doenças em humanos. O método compreende a administração de um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, em um sujeito. Em uma modalidade, o método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, em um sujeito. Em uma modalidade, o método compreende o tratamento de um sujeito teste (por exemplo, um camundongo ou rato) com um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo. Em uma modalidade, o método compreende o tratamento de um sujeito teste (por exemplo, um camundongo ou rato) com um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo, bem como um composto de referência, ou em grupos de animais separados (por exemplo, administrar um composto de referência em um grupo de controle e administrar um composto aqui provido em um grupo de teste) ou no mesmo grupo animal (por exemplo, como terapia de combinação). Em uma modalidade, a atividade *in vivo* do composto é aqui provida dependente da dose.

[0169] Em uma modalidade, os compostos aqui providos são ativos em modelos animais de psicose, tal como inibição pré-pulso (IPP) e hiperlocomoção induzida por PCP (fenilciclídina). Estes dois modelos tem sido usados no desenvolvimento de diversos antipsicóticos, incluindo olanzapina (ZYPREXA) (Bakshi and

Geyer, *Psychopharmacology* 1995, 122, 198-201) e quetiapina (SEROQUEL) (Swedlow *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1996, 279, 1290-99), e são preditivos da eficácia em pacientes psicóticos humanos. Em uma modalidade, compostos que são ativos em modelos *in vivo* de psicose são adicionalmente otimizados para aprimorar a potência nos testes *in vivo* e propriedades típicas de medicamentos tal como, por exemplo, solubilidade e lipofilia. Como a base molecular exata de certas doenças tal como esquizofrenia são pouco conhecidas, esta abordagem permite o uso de modelos preditivos e bem validados para desenvolver compostos com eficácia estabelecida sem focar em alvos moleculares específicos que podem ou não estar relacionados à eficácia humana na clínica.

2. Tratamento. Prevenção e/ou controle

[0170] Em uma modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção, e/ou controle de vários distúrbios, incluindo, sem limitações, distúrbios neurológicos. Em uma modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um ou mais sintomas de um distúrbio neurológico. Em uma modalidade, o método compreende a administração a um sujeito (por exemplo, humano) de uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente efetiva de uma composição ou um composto aqui provido ou um sal farmacêuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo. Em uma modalidade, o sujeito é um humano. Em uma modalidade, o sujeito é um animal. Em uma modalidade, os compostos aqui providos são altamente penetráveis no cérebro do sujeito. Em certas modalidades, a concentração eficaz de um composto provido aqui é menos que 10 nM, menos que 100 nM, menos que 1 μ M, menos que 10 μ M, menos que 100 μ M, ou

menos que 1 mM. Em uma modalidade, a atividade de um composto pode ser avaliada em vários modelos animais reconhecidos na técnica, como descrito aqui em outras partes ou conhecido da literatura.

[0171] Em uma modalidade, sem limitações a uma teoria em particular, o tratamento, prevenção e/ou controle é feito pela administração de um composto aqui provido que tenha mostrado eficácia *in vivo* em um modelo de animal preditivo da atividade antipsicótica em humanos. A abordagem fenotípica para desenvolver antipsicóticos tem sido usada em psicofarmacologia, com o antipsicótico clorpromazina desenvolvido desta forma. A abordagem fenotípica pode também oferecer vantagens sobre os compostos desenvolvidos com a abordagem tradicional de descoberta de medicamentos com base *in vitro*, porque os compostos desenvolvidos usando a abordagem fenotípica estabeleceram propriedades farmacêuticas e atividade *in vivo* ao invés da atividade em relação a um dado alvo molecular, o que pode ser menos preditivo e levar a equívocos em etapas posteriores de, por exemplo, desenvolvimento clínico.

[0172] Em uma modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio neurológico, incluindo esquizofrenia, transtorno de espectro esquizofrênico, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crônica, esquizofrenia NOS, transtorno de personalidade esquizóide, transtorno de personalidade esquizotípica, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a um estado médico geral, psicose induzida por drogas (por exemplo, cocaína, álcool, anfetamina), transtorno psicoafetivo, agressão, delírio,

psicose de Parkinson, psicose excitativa, síndrome de Tourette, psicose orgânica ou NOS, convulsão, agitação, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de comportamento, doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, discinesia, doença de Huntington, demência, transtorno de humor, ansiedade, transtornos afetivos (por exemplo, depressão, por exemplo, transtorno depressivo maior e distímia; transtorno bipolar, por exemplo, transtorno depressivo bipolar; transtorno maníaco; transtorno afetivo sazonal; e transtorno de déficit de atenção (TDA) e transtorno de hiperatividade de déficit de atenção (TDAH)), transtorno obsessivo-compulsivo, vertigem, epilepsia, dor (por exemplo, dor neuropática, sensibilização acompanhando dor neuropática e dor inflamatória), fibromialgia, enxaqueca, dificuldade cognitiva, transtorno de movimento, síndrome da perna inquietada, esclerose múltipla, transtorno do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência excessiva durante o dia, descompensação horária, efeitos colaterais de sonolência com medicamentos, insônia, abuso ou dependência de substância (por exemplo, nicotina, cocaína), vício, transtorno alimentar, disfunção sexual, hipertensão, vômito, doença de Lesch-Nyhan, doença de Wilson, autismo, doença de Huntington e disforia pré-menstrual, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido, ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômero do mesmo.

[0173] Em uma modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio relacionado a psicose, esquizofrenia, TDAH, transtorno de humor ou transtorno afetivo tal como depressão e ansiedade, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um

composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem melhorar os déficits de propagação em camundongos DBA/2 vistos no teste de inibição pré-pulso (IPP) e reverter a atividade hiperlocomotora induzida por metanfetamina. Sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem: 1) reverter a atividade locomotora induzida por anfetamina; 2) ser útil como agente antipsicótico e dosado com economia; 3) aumentar a atenção e modular a impulsividade; 4) aprimorar parâmetros de aprendizagem em TDAH; 5) melhorar a habilidade de aprendizagem e reduzir ansiedade em testes de comportamento; e/ou 6) ter um efeito antidepressivo.

[0174] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio relacionado a dificuldades cognitivas, tal como mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esquizofrenia, e transtorno de hiperatividade de déficit de atenção (TDAH) e semelhantes, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem ter efeitos pró-cognitivos, tal como evitação passiva, reconhecimento de objeto novo, reconhecimento social e desvio de atenção. Ademais, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem aprimorar a memória social, aumentar os ganhos em um ambiente, e reverter déficits induzidos por scopolamina. Os compostos aqui providos podem também reverter déficits induzidos por scopolamina em um teste de memória de evitação passiva.

[0175] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio associado a

sonolência excessiva durante o dia, tal como, narcolepsia, mal de Parkinson, esclerose múltipla, síndrome de sono, descompensação horária, alívio de efeitos colaterais de outros medicamentos e semelhantes, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem ter efeitos de promover o acordar.

[0176] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio do sono, tal como insônia, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem aprimorar o acordar e levar a um padrão de sono aprimorado e, portanto, os compostos aqui providos podem ser úteis no tratamento de insônia.

[0177] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de abuso de substâncias, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem alterar a auto-administração de metanfetamina em ratos e, portanto, os compostos aqui providos podem atenuar o desejo por drogas viciantes.

[0178] Em outra modalidade, é provido aqui um método para usar os compostos aqui providos como psicoestimulantes, não ter dependências abusivas geralmente associadas a outras classes de psicoestimulantes. Sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem aumentar os níveis de histamina, dopamina, norepinefrina, e/ou acetilcolina em uma área

prefrontal cortical, o que é consistente com seus efeitos pró-cognitivos e seus efeitos promotores do acordar vistos em modelos animais. Por exemplo, os compostos aqui providos podem aumentar a dopamina no córtex frontal, mas não no corpo estriado. Os compostos aqui providos podem não induzir atividade locomotora aumentada ou sensibilização associada a outro psicoestímulo.

[0179] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um distúrbio tal como convulsão, epilepsia, vertigem e dor, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido. Por exemplo, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem ser protetores contra pentilenotetrazol (PTZ) e convulsões provocadas por choques. Os compostos aqui providos podem aumentar o limiar convulsivo em humanos. Os compostos aqui providos podem diminuir a descarga elétrica a partir de neurônios aferentes em uma preparação para o ouvido interno. Adicionalmente, sem limitações a uma teoria em particular, os compostos aqui providos podem aumentar o limiar para uma dor neuropática, o que é mostrado em modelos tais como o modelo de constrição crônica (CCI), modelo induzido pelo vírus da herpes e o modelo de alodinia induzida por capsaicina. Portanto, em algumas modalidades, os compostos aqui providos são aplicados por seus efeitos analgésicos para tratar, prevenir e/ou controlar distúrbios envolvendo dor e a sensibilização que acompanha os distúrbios de dor neuropática.

[0180] Em outra modalidade, é provido aqui um método de tratamento, prevenção e/ou controle de um transtorno de movimento, tal como mal de Parkinson, síndrome da perna inquieta

e doença de Huntington, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade efetiva de um composto aqui provido.

[0181] Em algumas modalidades, é provido aqui um composto ativo em pelo menos um modelo, que pode ser usado para medir a atividade do composto e estimar a eficácia no tratamento de um distúrbio neurológico. Por exemplo, quando o modelo é para psicose (por exemplo, Modelo de Hiperatividade PCP ou Inibição Pré-Pulso do Modelo de Sobressalto), um composto é ativo quando o composto reduz a hiperatividade induzida por PCP em camundongos por uma quantidade estatisticamente significativa em comparação a um veículo, ou quando o composto reverte o rompimento da inibição pré-pulso induzida por PCP em camundongos.

[0182] Em outras modalidades, é provido aqui um método de efetuar um efeito terapêutico, como descrito aqui em outras partes. O método compreende a administração a um sujeito (por exemplo, um mamífero) de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou composição aqui provido. Os efeitos terapêuticos particulares podem ser medidos usando qualquer sistema modelo conhecido da técnica e descrito aqui, tal como aqueles envolvendo um modelo animal de uma doença.

[0183] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico é: depressão (por exemplo, transtorno depressivo maior ou distímia); transtorno bipolar, transtorno afetivo sazonal; déficit cognitivo; fibromialgia; dor (por exemplo, dor neuropática); transtorno relacionado ao sono (por exemplo, apnéia do sono, insônia, narcolepsia, cataplexia) incluindo aqueles transtornos do sono produzidos por condições psiquiátricas; síndrome da fadiga crônica; transtorno de déficit de atenção (TDA); transtorno de hiperatividade de déficit de

atenção (TDAH); síndrome da perna inquietada; esquizofrenia; ansiedades (por exemplo, transtorno geral de ansiedade, transtorno da ansiedade social, transtorno de pânico); transtorno obsessivo-compulsivo; transtorno do estresse pós-traumático; transtorno afetivo sazonal (TAS); disforia pré-menstrual; sintomas vasomotores pós-menopausa (por exemplo, ondas de calor, sudorese noturna); doença neurodegenerativa (por exemplo, mal de Parkinson, mal de Alzheimer e esclerose amiotrófica lateral); transtorno maníaco; transtorno distímico; transtorno ciclotímico; obesidade; e abuso ou dependência de substância (por exemplo, vício de cocaína, vício de nicotina). Em outra modalidade, os compostos aqui providos são úteis para tratar, prevenir e/ou controlar dois ou mais transtornos/condições, que são co-mórbidos, tais como psicose e depressão.

[0184] Distúrbios neurológicos podem também incluir transtornos de funções cerebrais, incluindo, sem limitações, demência senil, demência do tipo Alzheimer, cognição, perda de memória, amnésia/ síndrome amnésica, epilepsia, transtornos da consciência, coma, redução da atenção, transtorno da fala, síndrome de Lennox, autismo e síndrome hiperkinética.

[0185] Dor neuropática inclui, sem limitações, neuralgia pós-herpética (ou pós herpes-zóster), distrofia simpático reflexa /causalgia ou trauma do nervo, dor do membro fantasma, síndrome do túnel do carpo, e neuropatia periférica (tal como neuropatia diabética ou neuropatia causada por uso crônico de álcool).

[0186] Outros exemplos de doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas e/ou controladas usando os métodos, compostos, e/ou composições aqui provido incluem, sem

limitações: obesidade; enxaqueca ou dor de cabeça por enxaqueca; e disfunção sexual em homens e mulheres, incluindo, sem limitações, disfunção sexual causada por fatores psicológicos e/ou fisiológicos, disfunção erétil, ejaculação precoce, secura vaginal, falta de desejo sexual, incapacidade de obter orgasmos e disfunção psicosssexual, incluindo, sem limitações, desejo sexual inibido, excitação sexual inibida, orgasmo feminino inibido, orgasmo masculino inibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional e disfunção psicosssexual atípica.

[0187] Em uma modalidade, o distúrbio neurológico é sonolência excessiva durante o dia. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é uma dificuldade cognitiva. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é um transtorno de humor. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é um transtorno afetivo. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é um transtorno de movimento. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é esquizofrenia. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é um transtorno de atenção. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é um transtorno de ansiedade. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é convulsão. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é psicose. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é epilepsia. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é vertigem. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é dor. Em outra modalidade, o distúrbio neurológico é dor neuropática. Em outra modalidade, a dor neuropática é neuropatia diabética.

[0188] Em uma modalidade, o distúrbio neurológico é a doença neurodegenerativa. Em uma modalidade, a doença neurodegenerativa

é Mal de Parkinson. Em outra modalidade, o distúrbio neurodegenerativo é mal de Alzheimer.

[0189] Em uma modalidade, os compostos descritos aqui tratam, previnem e/ou controlam um distúrbio neurológico do sistema nervoso central, sem causar vício aos ditos compostos.

[0190] Qualquer via adequada para a administração pode ser aplicada para fornecer ao paciente uma dose terapêuticamente ou profilaticamente efetiva de um ingrediente ativo. Por exemplo, as vias oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, bucal, retal, vaginal), parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular), transdermal e subcutânea podem ser aplicadas. Vias de administração exemplares incluem as vias oral, transdermal e mucosal. Formas adequadas de dosagem para tais vias incluem, sem limitações, adesivos transdermais, soluções oftálmicas, sprays e aerossóis. Composições transdermais podem também ter a forma de cremes, loções e/ou emulsões, que podem estar incluídas em um adesivo apropriado para aplicação na pele ou podem estar incluídos em um adesivo transdermal do tipo matriz ou reservatório, como convencionado na técnica para este propósito. Uma forma de dosagem transdermal exemplar é um adesivo do "tipo reservatório" ou "tipo matriz", que é aplicado na pele e é retido por um período específico de tempo para permitir a penetração de uma quantidade desejável de ingrediente ativo. O adesivo pode ser trocado por um novo adesivo quando é necessário fornecer uma administração constante do ingrediente ativo ao paciente.

[0191] A quantidade a ser administrada a um paciente para tratar, prevenir e/ou controlar os distúrbios aqui descritos dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade de

um composto particular aplicado, ou o éster, sal ou amida do mesmo, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção ou metabolismo do composto particular sendo aplicado, a duração do tratamento, outros medicamentos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular aplicado, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior de pacientes sendo tratados e fatores semelhantes bem conhecidos da técnica médica.

[0192] Um médico ou veterinário de conhecimento comum da técnica pode prontamente determinar e prescrever a quantidade efetiva requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário pode começar com doses dos compostos aplicados a níveis abaixo daqueles requeridos de forma a alcançar o efeito terapêutico desejável e gradualmente aumentar a dosagem até que o efeito desejável seja alcançado.

[0193] Em geral, uma dose diária adequada de um composto aqui provido será a quantidade do composto que é a menor dose efetiva para produzir um efeito terapêutico ou profilático. Tal dose efetiva será gradualmente dependente dos fatores descritos acima. Geralmente, doses oral, intravenosa, intracerebroventricular e subcutânea dos compostos aqui providos para um paciente estarão na faixa de cerca de 0,005 mg por quilograma a cerca de 5 mg por quilograma da massa corporal por dia. Em uma modalidade, a dose oral de um composto aqui provido estará na faixa de cerca de 10 mg a cerca de 300 mg por dia. Em outra modalidade, a dose oral de um composto aqui provido estará na faixa de cerca de 20 mg a cerca de 250 mg por dia. Em outra modalidade, a dose oral de um composto aqui provido estará na faixa de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg por dia. Em outra

modalidade, a dose oral de um composto aqui providos estará na faixa de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg por dia. Em outra modalidade, a dose oral de um composto aqui provido estará na faixa de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg por dia. Em outra modalidade, a dose oral de um composto aqui provido estará na faixa de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg por dia. Cada uma das faixas de dosagem citadas acima pode ser formulada como uma única ou múltiplas formulações de dosagem unitária.

[0194] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos podem ser usados em combinação com um ou mais segundos agentes ativos para tratar, prevenir e/ou controlar os distúrbios aqui descritos.

3. Composições Farmacêuticas e Formas de Dosagem

[0195] As composições farmacêuticas podem ser usadas na preparação de formas de dosagem unitárias únicas. As composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui providas compreendem um composto aqui provido ou um sal farmaceuticamente aceitável, estereoisômero, clatrato, ou prodroga do mesmo. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem adicionalmente compreender um ou mais excipientes.

[0196] As composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui providas podem também compreender um ou mais ingredientes ativos adicionais. Exemplos de ingredientes ativos secundários opcionais, ou adicionais são também descritos aqui.

[0197] Formas de dosagem unitárias únicas aqui providas são adequadas para administração oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, ou retal), parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção em bolo, intramuscular, ou

intra-arterial), tópica (por exemplo, colírios ou outras preparações oftálmicas), transdermal ou transcutânea a um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, sem limitações: tabletes; pílulas; cápsulas, tal como cápsulas gelatinosas elásticas macias; saquetas; hóstias; pastilhas; dispersões; supositórios; pós; aerosóis (por exemplo, sprays nasais ou inaladores); géis; formas líquidas de dosagem adequadas para administração oral ou mucosal a um paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não-aquosas, emulsões óleo em água ou emulsões líquidas água em óleo), soluções e elixires; formas líquidas de dosagem adequadas para administração parenteral a um paciente; colírios ou outras preparações farmacêuticas adequadas para administração tópica; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos amorfos ou cristalinos) que pode ser reconstituídos para formar formas líquidas de dosagem adequadas para administração parenteral a um paciente.

[0198] A composição, forma e tipo de formas de dosagem irão variar tipicamente dependendo do uso. Por exemplo, uma forma de dosagem usada no tratamento agudo de uma doença pode conter quantidades maiores de um ou mais ingredientes ativos que ela compreende que em uma forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter menores quantidades de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende que em uma forma oral de dosagem usada para tratar a mesma doença. Estas e outras formas nas quais formas de dosagem específicas são usadas irão variar umas das outras e ficarão prontamente aparentes para aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's*

Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

[0199] Em uma modalidade, composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendem um ou mais excipientes. Excipientes adequados são bem conhecidos daqueles versados na técnica de farmácia e exemplos não limitativos de excipientes adequados são aqui providos. O caso de um excipiente particular ser adequado para incorporação em uma composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de fatores bem conhecidos da técnica incluindo, sem limitações, a forma com a qual a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, formas orais de dosagem, tal como tabletes, podem conter excipientes não adequados para uso em formas parenterais de dosagem. A adequação de um excipiente particular pode também depender dos ingredientes ativos específicos na forma de dosagem. Por exemplo, a decomposição de alguns ingredientes ativos pode ser acelerada por alguns excipientes tal como lactose, ou quando expostos a água. Ingredientes ativos que compreendem aminas primárias ou secundárias são particularmente suscetíveis à dita decomposição acelerada. Consequentemente, são providas aqui composições farmacêuticas e formas de dosagem que contenham pouca, se houver, lactose ou outros mono ou dissacarídeos. Como usado aqui, o termo "livre de lactose" significa que a quantidade de lactose presente, se houver, é insuficiente para aumentar substancialmente a taxa de degradação de um ingrediente ativo.

[0200] Composições livres de lactose podem compreender excipientes que são bem conhecidos da técnica e são listados, por exemplo, na *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). Em geral, composições livres de lactose compreendem ingredientes ativos,

um aglutinante/veículo, e um lubrificante em quantidades farmacêuticamente compatíveis e farmacêuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, formas de dosagem livres de lactose compreendem ingredientes ativos, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado e/ou estearato de magnésio.

[0201] Também são providas composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo ingredientes ativos anidros, já que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é largamente aceita na técnica farmacêutica como um meio de simular o armazenamento a longo prazo a fim de determinar características tal como tempo de prateleira ou estabilidade das formulações com o tempo. Ver, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. De fato, água e calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Então, o efeito da água em uma formulação pode ter grande significância, pois umidade é comumente encontrada durante a produção, manuseio, empacotamento, armazenamento, carregamento e uso das formulações.

[0202] Composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou de baixa umidade em condições de baixa umidade. Composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreende uma amina primária ou secundária são preferencialmente anidras se é esperado contato substancial com umidade durante a produção, empacotamento e/ou armazenamento.

[0203] Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de tal forma que sua natureza anidra seja mantida.

De acordo, composições anidras são, em uma modalidade, empacotadas usando materiais conhecidos por prevenir a exposição à água, de tal forma que elas possam ser incluídas em kits de formulação adequados. Exemplos de empacotamento adequados incluem, sem limitações, folhas delgadas seladas hermeticamente, plásticos, containers de dose unitária (por exemplo, frascos), blisters, e cartelas em tira.

[0204] São também providas aqui composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos que reduzem a taxa segundo a qual um ingrediente ativo irá se decompor. Tais compostos, que são aqui referidos como "estabilizantes", incluem, sem limitações, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões de sal.

[0205] De mesma forma que as quantidades de tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores tais como, sem limitações, a via pela qual ela é administrada em pacientes. Em uma modalidade, formas de dosagem compreendem um composto aqui provido em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 500 mg. Em outras modalidades, formas de dosagem compreendem um composto aqui provido em uma quantidade de cerca de 0,1; 1; 2; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 25; 50; 100; 150; 200; 250; 300; 350; 400; 450; ou 500 mg.

[0206] Em outras modalidades, formas de dosagem compreendem um segundo ingrediente ativo em uma quantidade de 1 a cerca de 1000 mg, de cerca de 5 a cerca de 500 mg, de cerca de 10 a cerca de 350 mg, ou de cerca de 50 a cerca de 200 mg. Claramente, a quantidade específica do segundo agente ativo dependerá do agente específico usado, das doenças ou distúrbios sendo

tratados ou controlados, e a quantidade de um composto aqui provido, e quaisquer agentes ativos opcionais adicionais simultaneamente administrados ao paciente.

(a) *Formas Oraís de Dosagem*

[0207] Composições farmacêuticas adequadas para a administração oral podem ser providas como formas de dosagem discretas, tal como, sem limitações, tabletes (por exemplo, tabletes mascáveis), pílulas, cápsulas, e líquidos (por exemplo, xaropes flavorizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos farmacêuticos bem conhecidos daqueles versados na técnica. Ver geralmente, *Remington's The Science e Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0208] Formas de dosagem orais aqui providas são preparadas pela combinação dos ingredientes ativos em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente, de acordo com técnicas de compostagem farmacêutica convencionais. Excipientes podem tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de prepare desejada para a administração. Por exemplo, excipientes adequados para uso em formas de dosagem orais líquidas ou em aerosol incluem, sem limitações, água, glicóis, óleos, alcóois, agentes flavorizantes, conservantes, e agentes colorantes. Exemplos de excipientes adequados para uso em formas orais sólidas (por exemplo, pós, tabletes, cápsulas e pílulas) incluem, sem limitações, amido, açúcares celulose microcristalina, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes, e agentes desintegrates.

[0209] Em uma modalidade, formas de dosagem orais são tabletes ou cápsulas, caso no qual excipientes sólidos são aplicados. Em outra modalidade, tabletes podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não-aquosas padrão. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia. Em geral, composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas com a mistura uniforme e íntima dos ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e, então, a moldagem do produto para a apresentação desejada, se for desejado.

[0210] Por exemplo, um tablete pode ser preparado por compressão ou moldagem. Tabletes comprimidos podem ser preparados pela compressão, em uma máquina adequada, dos ingredientes ativos em uma forma de fluxo livre, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um excipiente. Tabletes moldados podem ser feito pela moldagem, em uma máquina adequada, do composto em pó umedecido com um líquido diluente inerte.

[0211] Exemplos de excipientes que podem ser usados em formas de dosagem orais aqui providas incluem, sem limitações, aglutinantes, veículos, desintegrantes, e lubrificantes. Aglutinantes adequados para uso em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, sem limitações, amido, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar celulose e seus derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, pirrolidona de polivinila, metilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, (por exemplo, Nos.

2208, 2906, 2910), celulose microcristalina e misturas dos mesmos.

[0212] Formas adequadas de celulose microcristalina incluem, sem limitações, os materiais vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponíveis através de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), e misturas dos mesmos. Um exemplo específico de um aglutinante é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio vendida como AVICEL RC-581. Excipientes ou aditivos anidros ou de com pouca umidade adequados incluem AVICEL-PH-103™ e Starch 1500 LM.

[0213] Exemplos de veículos adequados para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui providas incluem, sem limitações, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose pulverizada, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. O aglutinante ou veículo em composições farmacêuticas está, em uma modalidade, presente em cerca de 50 a cerca de 99 por cento em massa da composição farmacêutica ou forma de dosagem.

[0214] Desintegrantes podem ser usados em composições para prover tabletes que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Tabletes que contêm muito desintegrante podem se desintegrar no armazenamento, enquanto que aqueles que contêm pouco podem não desintegrar a uma taxa desejada ou sob as condições desejadas. Então, uma quantidade suficiente de desintegrante, que não é demais nem de menos para alterar para pior a liberação dos ingredientes ativos, pode ser usada para formar formas de dosagem orais sólidas. A quantidade de

desintegrante usada varia com base no tipo de formulação, e é prontamente discernível para aqueles versados na técnica. Em uma modalidade, composições farmacêuticas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em massa de desintegrante, ou de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em massa de desintegrante.

[0215] Desintegrantes que podem ser usados em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, sem limitações, agar-agar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, crospovidona, polacrilina potássica, glicolato de amido sódico, amido de batata ou tapioca, outros amidos, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas e misturas dos mesmos.

[0216] Lubrificantes que podem ser usados em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, sem limitações, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho, óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etila, etillaureato, agar e misturas dos mesmos. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, sílica gel silóide (AEROSIL200, produzido por W.R. Grace Co de Baltimore, MD), um aerosol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silicone pirogênico vendido por Cabot Co de Boston, MA), e misturas dos mesmos. Caso sequer sejam usados, lubrificantes podem ser usados em uma quantidade de menos que cerca de 1 por

cento em massa das composições farmacêuticas ou formas de dosagem nas quais eles são incorporados.

[0217] Em uma modalidade, uma forma de dosagem oral sólida compreende um composto aqui provido e excipientes opcionais, tal como lactose anidra, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílica coloidal anidra e gelatina.

(b) Formas de Dosagem de Liberação Controlada

[0218] Os ingredientes ativos aqui providos podem ser administrados por meios de liberação controlada ou por dispositivos de liberação que são bem conhecidos daqueles versados na técnica. Exemplos incluem, sem limitações, aqueles descritos nas Patentes norte-americanas de Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; e 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, e 5,733,566, cada qual é aqui incorporada por referência. Tais formas de dosagem podem ser usadas para fornecer liberação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multi-camada, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma combinação dos mesmos para fornecer o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. Formulações de liberação controlada adequadas conhecidas daqueles versados na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser prontamente selecionadas para uso com os agentes ativos aqui providos. Em uma modalidade, são providas formas de dosagem unitárias únicas adequadas para a administração oral tal como, sem limitações,

tabletes, cápsulas, cápsulas gelatinosas e pílulas que são adaptadas para liberação controlada.

[0219] Em uma modalidade, produtos farmacêuticos de liberação controlada aprimoram a terapia de medicamentos em comparação àquela alcançada por seus homólogos não controlados. Em outra modalidade, o uso de uma preparação de liberação controlada em tratamento médico é caracterizado por um mínimo de medicamento sendo aplicado para curar ou controlar a condição em um mínimo período de tempo. Vantagens de formulações de liberação controlada incluem atividade estendida do medicamento, frequência de dosagem reduzida e condescendência do paciente aumentada. Ademais, formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo para início da ação ou outras características, tal como níveis do medicamento no sangue e podem, então, afetar a ocorrência de efeitos colaterais (por exemplo, adversos).

[0220] Em outra modalidade, as formulações de liberação controlada são projetadas para, inicialmente, liberar uma quantidade de medicamento (ingrediente ativo) que produza rapidamente o efeito terapêutico ou profilático desejado e, gradualmente e continuamente, libere as outras quantidades de medicamento para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático sobre um período de tempo estendido. Em uma modalidade, a fim de manter um nível constante de medicamento no corpo, o medicamento pode ser liberado pela forma de dosagem a uma taxa que substituirá a quantidade de medicamento sendo metabolizado e excretado do corpo. A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições

incluindo, sem limitações, pH, temperatura, enzimas, água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

(c) Formas de Dosagem Parenterais

[0221] Formas de dosagem parenterais podem ser administradas a pacientes por várias vias incluindo, sem limitações, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção de bolo), intramuscular, e intra-arterial. Em algumas modalidades, a administração de uma forma de dosagem parenteral contorna as defesas naturais dos pacientes contra contaminantes e, portanto, nestas modalidades, as formas de dosagem parenterais são estéreis ou capazes de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenterais incluem, sem limitações, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou suspensos em um veículo farmacêuticamente aceito para injeção, suspensões prontas para injeção e emulsões.

[0222] Veículos adequados que podem ser usados para prover formas de dosagem parenterais são bem conhecidos daqueles versados na técnica. Exemplos incluem, sem limitações: água para injeção USP; veículos aquosos tal como, sem limitações, injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio e injeção de Ringer lactada; veículos miscíveis em água tal como, sem limitações, álcool etílico, polietileno glicol, e polipropileno glicol; e veículos não-aquosos tal como, sem limitações, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, etil oleato, isopropil miristato e benzil benzoato.

[0223] Compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais ingredientes ativos descritos aqui podem também ser incorporados em tais formas de dosagem parenterais. Por exemplo, ciclodextrina e seus derivados podem ser usados para aumentar a solubilidade de um composto aqui provido. Ver, por exemplo, a Patente norte-americana de No. 5,134,127, que é aqui incorporada por referência.

(d) Formas de Dosagem Tópica e Mucosal

[0224] As formas de dosagem tópica e mucosal aqui providas incluem, sem limitações, sprays, aerosóis, soluções, emulsões, suspensões, colírios ou outras preparações oftálmicas, ou outras formas conhecidas daqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's The Science e Practice of Phannacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Fonns*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Formas de dosagem adequadas para tratar tecidos mucosais na cavidade oral podem ser formuladas como enxaguatórios bucais ou géis orais.

[0225] Excipientes adequados (por exemplo, veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para prover as formas de dosagem tópica e mucosal aqui englobadas são bem conhecidas daqueles versados na técnica farmacêutica e dependem do tecido particular no qual uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será aplicada. Em uma modalidade, excipientes incluem, sem limitações, água, acetona, etanol, etilene glicol, propilene glicol, butano-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, óleo mineral, e misturas dos mesmos para formar soluções, emulsões ou géis, que são não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Hidratantes ou umectantes podem

também ser adicionados a composições farmacêuticas e formas de dosagem. Exemplos de ingredientes adicionais são bem conhecidos da técnica. Ver, por exemplo, *Remington's The Science e Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0226] O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem pode também ser ajustado para aumentar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. Também, a polaridade de um carreador solvente, sua força iônica, ou tonicidade podem ser ajustados para aumentar a liberação. Compostos tais como estearatos podem, também, ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas de dosagem para alterar a hidrofília ou lipofília de ou mais ingredientes ativos de modo a aumentar a liberação. Em outras modalidades, estearatos podem servir como veículos lipídicos para a formulação, como um agente emulsificante ou surfactante, ou como um agente de aprimoramento de liberação ou de aprimoramento de penetração. Em outras modalidades, sais, solvatos, pró-drogas, clatratos ou estereoisômeros dos ingredientes ativos podem ser usados para ajustar adicionalmente as propriedades da composição resultante.

4. Kits

[0227] Em uma modalidade, os ingredientes ativos aqui providos não são administrados a um paciente ao mesmo tempo ou pela mesma via de administração. Em outra modalidade, são providos kits que podem simplificar a administração de quantidades apropriadas dos ingredientes ativos.

[0228] Em uma modalidade, um kit compreende a forma de dosagem de um composto aqui provido. Kits podem adicionalmente compreender um ou mais segundos ingredientes ativos como

descrito aqui, ou um mutante farmacologicamente ativo ou derivado do mesmo, ou uma combinação dos mesmos.

[0229] Em outras modalidades, os kits podem compreender adicionalmente dispositivos que são usados para administrar os ingredientes ativos. Exemplos de tais dispositivos incluem, sem limitações, seringas, bolsas de gotejamento, adesivos e inaladores.

[0230] Kits podem compreender adicionalmente células ou sangue para transplante, bem como veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser usados para administrar um ou mais ingredientes ativos. Por exemplo, se um ingrediente ativo é provido em uma forma sólida que deve ser reconstituída para administração parenteral, o kit pode compreender um compartimento selado de um veículo adequado no qual o ingrediente ativo pode ser dissolvido para formar uma solução estéril livre de particulados que é adequada para administração parenteral. Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitações: água para Injeção USP; veículos aquosos tal como, sem limitações, injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio e injeção de Ringer lactada; veículos miscíveis em água tal como, sem limitações, álcool etílico, polietileno glicol, e polipropileno glicol; e veículos não-aquosos tal como, sem limitações, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, etil oleato, isopropil miristato, e benzil benzoato.

EXEMPLOS

[0231] Certas modalidades são ilustradas pelos seguintes exemplos não limitativos.

A. Procedimentos Gerais para Síntese de Compostos

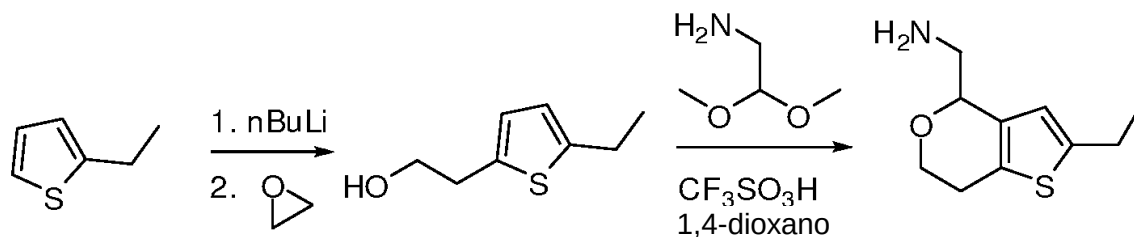
[0232] Nos exemplos abaixo, a menos que o contrário seja especificado, todas as temperaturas são estabelecidas em Celsius e todas as partes e porcentagens tem base em massa. Os reagentes podem ser comprados a partir de fornecedores comerciais, tal como Sigma-Aldrich® Chemical Company, e podem ser usados sem purificações adicionais, a menos que o contrário seja indicado. Os reagentes podem também ser preparados seguindo procedimentos padrão da literatura conhecidos daqueles versados na técnica. Solventes podem ser comprados a partir de Sigma-Aldrich® em frascos Sure-Seal® e usados como recebidos. Todos os solventes podem ser purificados usando métodos padrão conhecidos daqueles versados na técnica, a menos que o contrário seja indicado.

[0233] As reações estabelecidas abaixo são realizadas, em geral, a temperatura ambiente, a menos que o contrário seja indicado. A menos que o contrário seja especificado, geralmente os frascos reacionais tiveram septos de borracha encaixados para a introdução de substratos e reagentes por meio de uma seringa. Cromatografia de camada fina (CCF) analítica foi realizada usando placas com fundo de vidro preredestadas com gel de sílica e eluídas com razões de solvente apropriadas (v/v). As reações foram testadas por CCF ou CL-EM (Cromatografia Líquida acoplada à Espectroscopia de Massas), e finalizadas por julgamento do consumo do material de partida. A visualização das placas da CCF foi feita com luz UV (comprimento de onda 254) ou com solvente

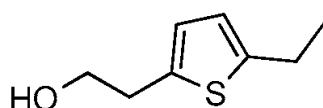
de visualização em CCF adequado, tal como solução aquosa básica de KMnO_4 ativada por calor. Uma cromatografia de coluna flash (Ver, por exemplo, Still *et al.*, J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)) foi realizada usando, por exemplo, sílica gel 60 ou vários sistemas CLMP (cromatografia de média pressão) (tal como sistemas de separação Biotage® ou ISCO®).

[0234] As estruturas dos compostos nos Exemplos abaixo foram confirmadas por um ou mais dos seguintes métodos: espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton, espectroscopia de massa, microanálise elementar e ponto de fusão. Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H NMR) foram determinados usando um espectrômetro NMR operando a certa força de campo. Os deslocamentos químicos são relatados em partes por milhão (ppm, δ) a partir de um padrão interno, tal como TMS. Alternativamente, aos espectros de ^1H NMR foram relacionados sinais de prótons residuais em solventes deuterados, por exemplo, como segue: $\text{CDCl}_3 = 7,25$ ppm; $\text{DMSO-d}_6 = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ ppm; $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ ppm. Multiplicidades de pico são designadas, por exemplo, como se segue: s, singlete; d, duplete; dd, duplete de dupletos; t, tripletos; dt, duplete de tripletos; q, quarteto; br, alargamento; e m, multiplete. As constantes de acoplamento são dadas em Hertz (Hz). Os dados do espectro de massas (EM) foram obtidos usando um espectrômetro de massas com ionização APCI ou ESI.

1. Procedimento Geral A

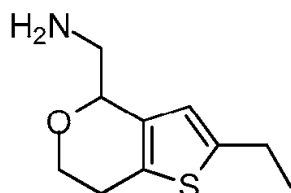


(a) Síntese de 2-(5-etiltiofen-2-il)etanol



[0235] À uma solução de 2-etiltiofeno (2 g, 17,85 mmol, 1 eq) em éter dietílico anidro a 0 °C foi adicionado n-BuLi (8,6 mL, 21,4 mmol, 2,5 M em hexanos, 1,2 eq) por 15 minutos. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Após resfriamento a 0 °C, uma solução de óxido de etileno (1,1 mL, 21,4 mmol, 1,2 eq) em éter anidro foi adicionada. Após agitação a 0 °C por 3 h, a mistura reacional imersa em água e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar um produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna.

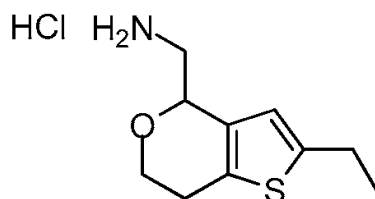
(b) Síntese de (2-etil-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



[0236] À uma solução de 2-(5-etiltiofen-2-il)etanol (1 g, 6,4 mmol, 1,1 eq) e dimetilacetal aminoacetaldeído (612 mg, 5,83 mmol, 1 eq) foi adicionado $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2,7 g, 17,5 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. Após agitar a temperatura ambiente de um dia para

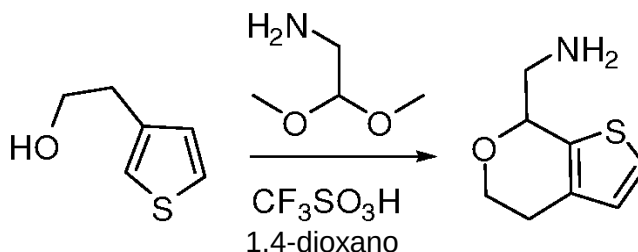
o outro, a mistura reacional foi diluída com água, ajustado o pH para ~8 com Na_2CO_3 , e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna.

(c) *Síntese do sal de HCl de (2-etil-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



[0237] A solução de (2-etil-6,7-diidro-4H-tieno [3,2-c]piran-4-il)metanamina em MTBE foi tratada com HCL gasoso a 0 °C por 10 minutos. O produto precipitado foi coletado por filtração a vácuo e seco para prover o produto desejado.

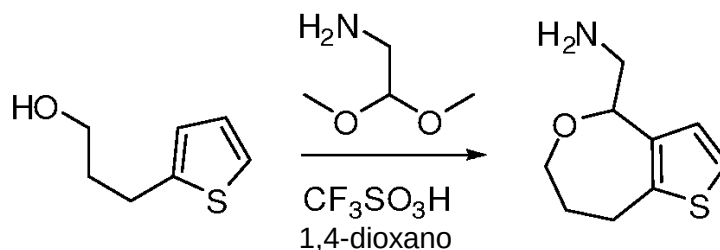
2. Procedimento Geral B



[0238] 2-(Tiofen-3-il)etanol (7,5 mmol), amino acetal (11,25 mmol) e ácido triflico (1,70 mL, 15 mmol) foram combinados em 7,5 mL de 1,4-dioxano (anidro). A solução negra foi agitada a temperatura ambiente por 2 h e, então, despejada devagar em uma solução aquosa saturada de K_2CO_3 . A solução foi lavada com EtOAc (3 x 50 mL) e os lavados de EtOAc combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados concentrados. O produto bruto foi dissolvido em MeOH e 4M HCL em dioxano (10 mL) foram adicionados. A solução foi concentrada para ~4 mL e MTBE

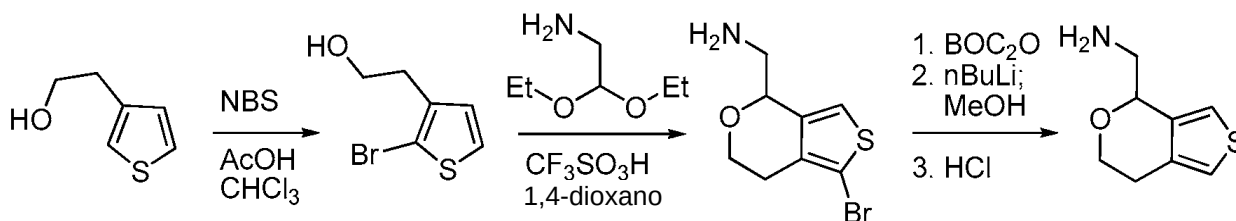
adicionado (30 mL). A solução foi sonicada e precipitado escuro foi filtrado, lavado com MTBE e seco a vácuo.

3. Procedimento Geral C

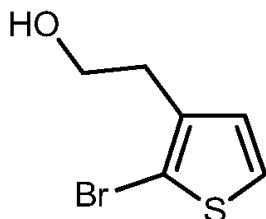


[0239] A 3-(tiofen-2-il)propan-1-ol (1 g, 7,0 mmol) e amino acetal (0,84 g, 7,0 mmol) em 1,4-dioxano em um frasco de microondas foi adicionado $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,8 mL, 7,0 mmol). O vaso reacional foi selado e aquecido em reator de microondas 110°C por 15 min, tempo no qual a mistura foi resfriada, tornou-se básico com 10% KOH (aq.) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto bruto misturado com sub-produtos não ciclizados. O líquido marrom combinado foi protegido com Boc seguindo os protocolos padrão e purificado por cromatografia de coluna flash (0-50% EtOAc em hexanos) para gerar uma mistura de produtos não ciclizados e ciclizados. O composto desejado com anel de 7 membros foi isolado por RP-HPLC (0,1 % NH_4HCO_3 aquoso em acetonitrila).

4. Procedimento Geral D

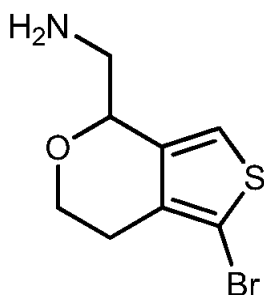


(a) Síntese de 2-(2-bromotiofen-3-il)etanol



[0240] NBS (0,58 g, 3,3 mmol) foi adicionado a 2-(tiofen-3-il)etanol (0,4 g, 3,1 mmol) em CHCl_3 ;AcOH (1:1 v/v; 9 mL) a 0 °C e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h, tempo no qual a mistura reacional foi diluída com NaHCO_3 (solução aquosa saturada) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (0-50% EtOAc em hexanos) para gerar bromotiofeno substancialmente puro.

(b) Síntese de (1-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina

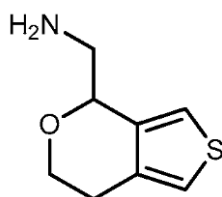


[0241] Bromotiofeno (0,31 g, 1,5 mmol) e aminoacetaldeído dietil acetal (0,3 g, 2,25 mmol) foram combinados com 1,4-dioxano (2 mL). $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,45 g, 3,0 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 22 °C por 2 h, tempo no qual a mistura tornou-se básica com 10% KOH (aq.), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto amina bruto.

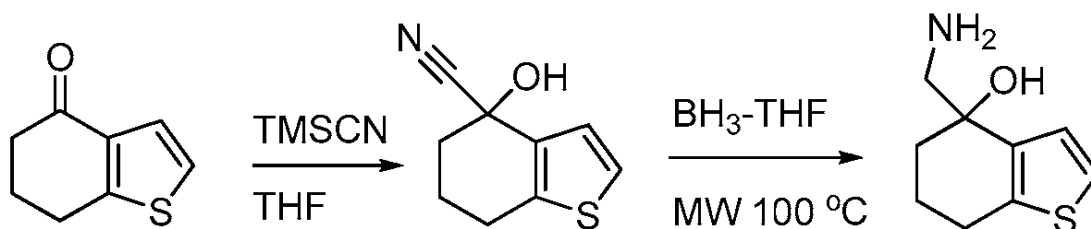
[0242] Uma proteção Boc foi realizada seguindo os protocolos padrão.

(c) Síntese de (6,7-diidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina

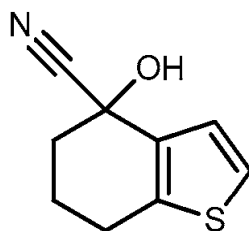


[0243] Ao bromotiofeno purificado com proteção Boc (0,16 g, 0,45 mmol) em THF (16 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (2,5 M em hexanos, 0,4 mL, 1,0 mmol) e a mistura resultante foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h, tempo no qual MeOH (2 mL) foi adicionado, e a reação foi aquecida a cerca de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. O solvente foi removido e, então, o resíduo foi redissolvido em MeOH para purificação por RP-HPLC (0,1 % NH_4HCO_3 aquoso em acetonitrila). O material com proteção Boc foi, então, desprotonado usando HCL (4,0 M em 1,4-dioxano, 5 mL) e o sal de HCL resultante foi precipitado com MTBE (50 mL), filtrado e isolado como um pó branco.

5. Procedimento Geral E

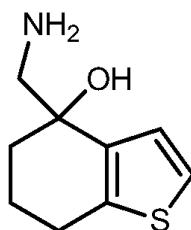


(a) Síntese de 4-hidróxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrila



[0244] A 6,7-diidrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ona (0,5 g, 3.3 mmol) e óxido de *N*-trimetilamina (0,074 g, 0,99 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionado TMSCN gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 22°C por 16 h, tempo no qual a mistura foi completamente depositada em uma coluna de gel de sílica. A purificação com cromatografia de coluna flash (0-50% EtOAc em hexanos) gerou o composto cianohidrina desejado.

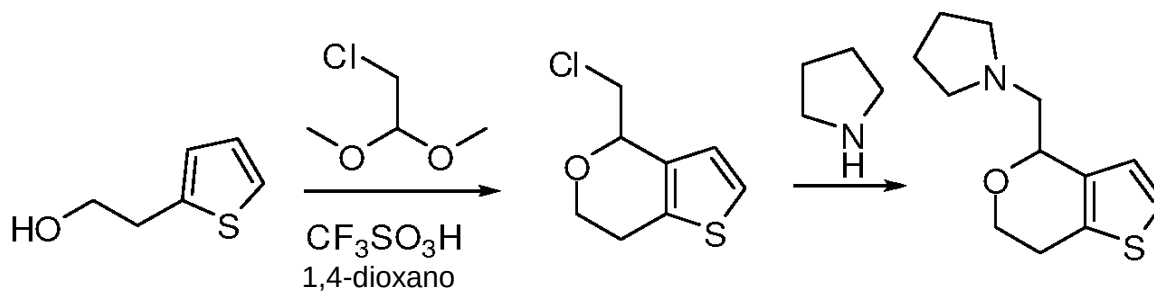
(b) Síntese de 4-(aminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-ol



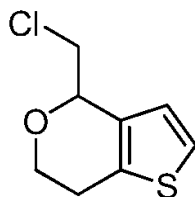
[0245] Ao composto cianohidrina (0,59 g, 3,3 mmol) em THF (6,5 mL) a 0 °C foi adicionado LAH (1,0 M THF, 6,5 mL). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 2 h, tempo no qual a mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de K₂CO₃, e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o solvente foi removido a vácuo para gerar o amino álcool desejado que foi adicionalmente purificado por RP-HPLC (0,1 % de ácido

fórmico aquoso em acetonitrila). O solvente foi removido a vácuo para gerar o sal de ácido fórmico.

6. Procedimento Geral F

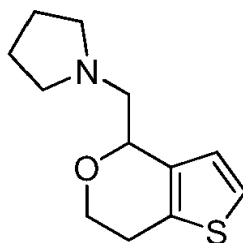


(a) Síntese de 4-(clorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]pirano



[0246] O composto do título foi sintetizado a partir de 2-(tiofen-2-il) etanol e cloroacetaldeído dietil acetal, de acordo com o Procedimento Geral A.

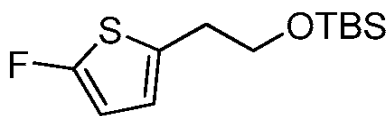
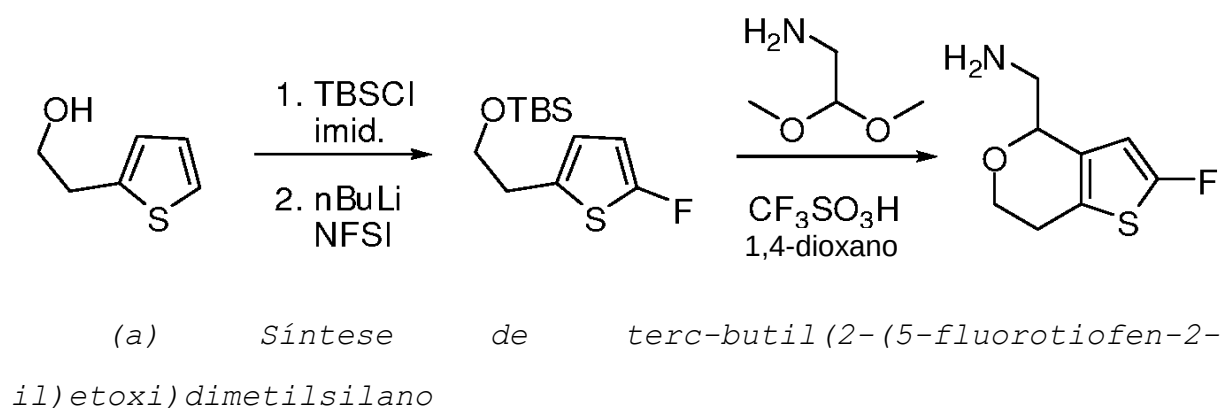
(b) Síntese de 1-((6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metil)pirrolidina



[0247] Uma mistura de 4-(clorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]pirano (1 g, 5,305 mmol, 1 eq), pirrolidina (11,3 g, 159,1 mmol, 30 eq) e NaI (50 mg) em DMF (50 mL) em um tubo selado

foi agitada a 130 °C por 6 h. A mistura reacional foi resfriada e despejada em H₂O e o pH foi ajustado a ~2 com HCL 2N. A solução resultante foi lavada com EtOAc. A camada aquosa foi então ajustada para um pH entre 9-10 e extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC preparativo. Após a remoção dos compostos orgânicos voláteis das frações coletadas do HPLC, o pH da fase aquosa restante foi ajustado para ~8 com uma solução saturada de Na₂CO₃. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 vezes). O extrato combinado de EtOAc extraído foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄ e concentrado para gerar o produto desejado.

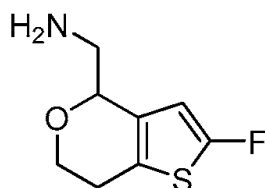
7. Procedimento Geral G



[0248] Ao 2-tiofeno-2-etanol (1,28 g, 10 mmol) em CH₂Cl₂ (12 mL) foi adicionado TBSCl (1,66 g, 11 mmol) seguido de imidazol (1,36 g, 20 mmol) e a mistura turva resultante foi agitada por 1 h a 22 °C. Após o fim da reação, a mistura foi diluída com NH₄Cl (sol. aquosa sat.) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com

NaHCO₃ (sol. aquosa sat.), salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o solvente foi removido a vácuo para gerar o álcool protegido bruto o qual foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

(b) *Síntese de (2-fluoro-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*

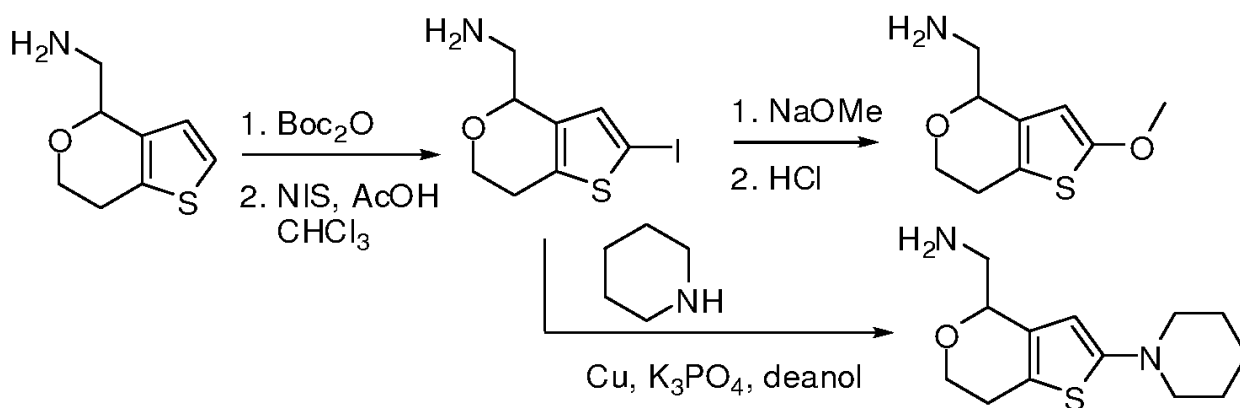


[0249] Ao 2-(tiofen-2-il)etanol (0,96 g, 4,0 mmol) protegido com silil em Et₂O seco (20 mL) a -78°C foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexanos, 2,38 mL) e a solução amarela resultante foi agitada a -78°C por 3 h , tempo no qual NFSI (2,5 g, 7,9 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida para 22°C por 3 h. a formação de produto foi monitorada por CG-EM. Quando não foi mais formado produto, a reação foi imersa em MeOH e o solvente foi removido a vácuo. Uma purificação por cromatografia de coluna flash (0 a 50% de EtOAc em hexanos) gerou uma mistura de etanóis protegidos com TBS fluoretados e não-fluoretados os quais foram levados para a próxima etapa sem purificação adicional.

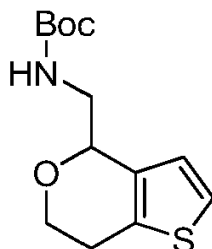
[0250] Uma ciclização na presença de CF₃SO₃H foi realizada seguindo o Procedimento Geral A. com o isolamento da mistura fluoretada e não-fluoretada de amino piranos, a funcionalidade amina foi protegida com Boc₂O na presença de 10% NEt₃ em metanol. Uma purificação por cromatografia de coluna flash (0 a 30% EtOAc em hexanos) gerou uma mistura dos produtos fluoretados e não-fluoretados os quais foram submetidos a purificação adicional por RP-HPLC (0,1 % ácido fórmico aquoso em acetonitrila) para

prover o análogo fluoretado puro. O grupo protetor Boc no análogo fluoretado purificado foi removido usando procedimento padrão para gerar a amina correspondente.

8. Procedimento Geral H

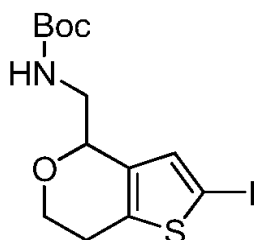


(a) Síntese de terc-butil (6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato



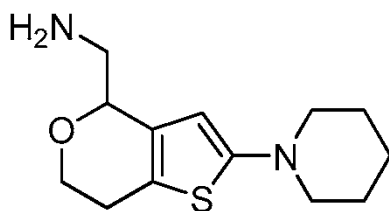
[0251] A solução de (6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina (6,3 g, 37,3 mmol, 1 eq), Boc_2O (8,9 g, 40,8 mmol, 1,1 eq), e DMAP (10 mg) em THF (50 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para gerar o produto desejado.

(b) *Síntese de terc-butil (2-iodo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato*



[0252] A solução de *terc-butil (6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato* (2,9 g, 1,3 mmol, 1 eq), NIS (5,2 g, 2,2 mmol, 2 eq), e AcOH (3 mL) em CHCl₃ (50 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 7 h. A mistura reacional foi neutralizada com trietilamina, concentrada e diluída com água. A mistura foi extraída com n-hexano. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia de coluna para gerar o produto desejado (3 g).

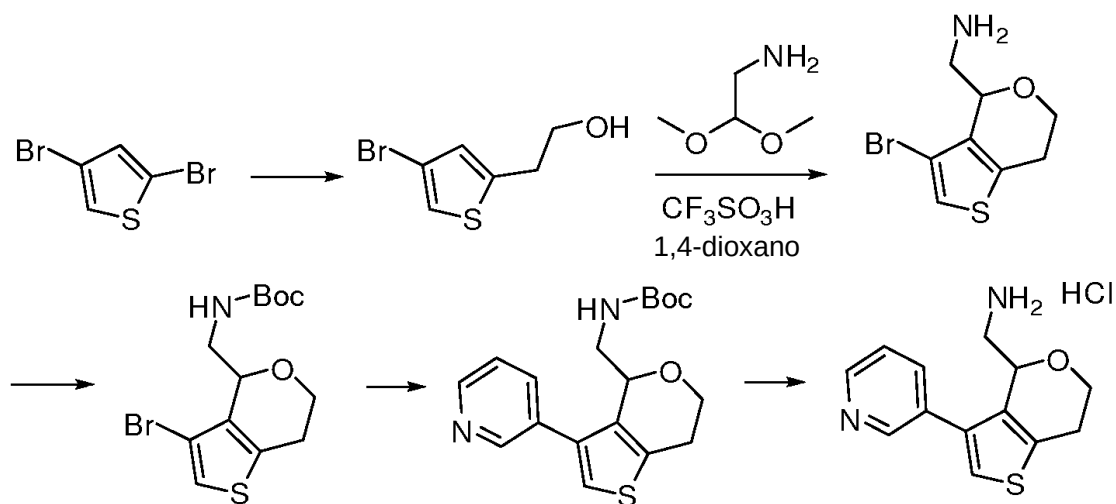
(c) *Síntese de (2-(piperidin-1-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



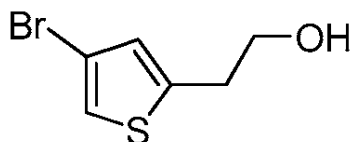
[0253] Uma mistura de *terc-butil (2-iodo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato* (400 mg, 1,0 mmol, 1 eq), piperidina (2 mL), metal Cu (6,4 mg, 1 mmol, 0,1 eq) e K₃PO₄·3H₂O (539,3 mg, 2,34 mmol, 2,3 eq) em 2-dimetilamino-etanol (deanol) (5 mL) foi agitada a 85°C em um tubo selado por 28 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água, extraída com etil acetato, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada com cromatografia de

coluna de Al_2O_3 . O grupo protetor Boc foi removido com HCl sob condições padrão para gerar o produto (2-(piperidin-1-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina.

9. Procedimento Geral I

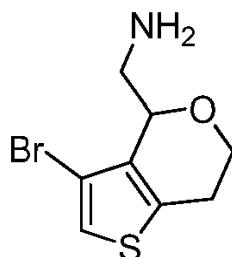


(a) Síntese de 2-(4-bromotiofen-2-il)etanol



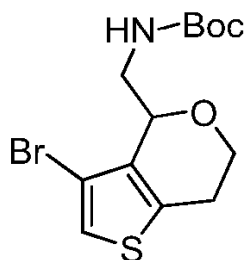
[0254] A uma solução de 2,4-dibromotiofeno (1 g, 4,13 mmol) em éter anidro foi adicionado n-BuLi (1,66 mL, 4,13 mmol) a -78°C gota a gota. Após agitação a -78°C por 0,5 h, oxirano (0,32 mL, 19,28 mmol/mL em éter) foi adicionado à mistura reacional rapidamente. Após agitação a 0°C por 1,5 h, a mistura reacional foi imersa em uma solução aquosa de NH_4Cl , extraída com EtOAc, concentrada e purificada para gerar o produto desejado.

(b) *Síntese de (3-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



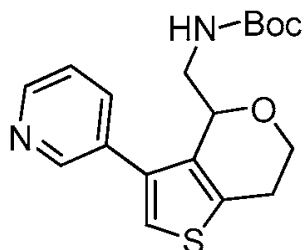
[0255] O composto do título foi sintetizado a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)etanol e amino-acetaldeído dimetilacetal de acordo com o Procedimento Geral A.

(c) *Síntese de terc-butil (3-bromo-6, 7-diidro-4H - tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato*



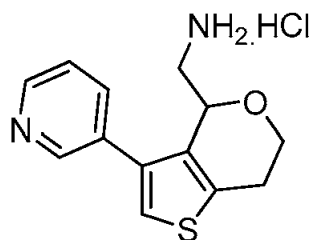
[0256] O composto do título foi sintetizado a partir de (3-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina de acordo com o Procedimento Geral H.

(d) *Síntese de terc-butil (3-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il) metilcarbamato*



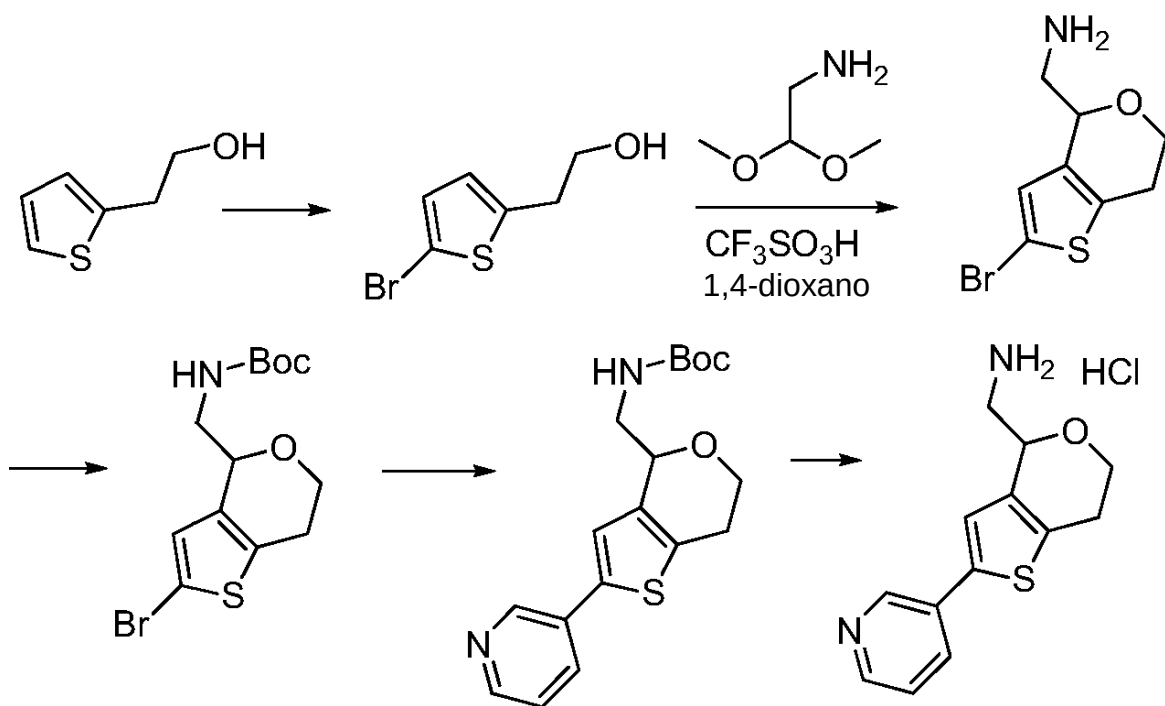
[0257] O composto do título foi sintetizado a partir de terc-butil (3-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato de acordo com o Procedimento Geral J.

(e) Síntese do sal de HCl de (3-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

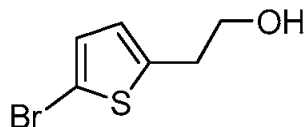


[0258] O composto do título foi sintetizado a partir de terc-butil (3-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il) metilcarbamato de acordo com o Procedimento Geral J(e).

10. Procedimento Geral J



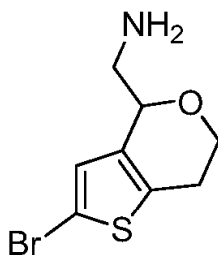
(a) Síntese de 2-(5-bromotiofen-2-il)etanol



[0259] A uma solução de 2-(tiofen-2-il)etanol (3 g, 23,4 mmol, 1 eq) e HOAc (5 mL) em CHCl_3 foi adicionado NBS em porções a

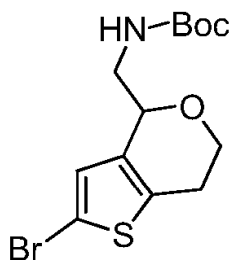
temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente de um dia para o outro, a mistura reacional despejada em água e extraída com CHCl_3 duas vezes. A camada orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 , concentrada e purificada por cromatografia de coluna para gerar o produto desejado.

(b) *Síntese de (2-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



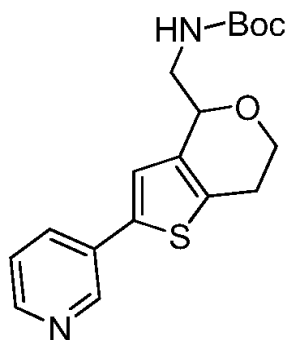
[0260] O composto do título foi sintetizado a partir de 2-(5-bromotiofen-2-il)etanol e aminoacetaldeído dimetilacetal de acordo com o Procedimento Geral A.

(c) *Síntese de terc-butil (2-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato*



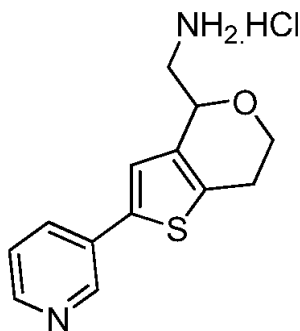
[0261] O composto do título foi sintetizado a partir de (2-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina de acordo com o Procedimento Geral H.

(d) *Síntese de terc-butil (2-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato*



[0262] Uma mistura de terc-butil (2-bromo-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato (500 mg, 1,44 mmol), ácido 3-piridil borônico (351 mg, 2,88 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 mg), PPh_3 (170 mg, 0,65 mmol) em 1,4-dioxano foi purgada com nitrogênio. Após agitação a temperatura ambiente por 0,5 h, 457 mg de Na_2CO_3 em 3 mL de H_2O foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 100°C por 2 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi despejada em 100 mL de água e extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para gerar o produto desejado.

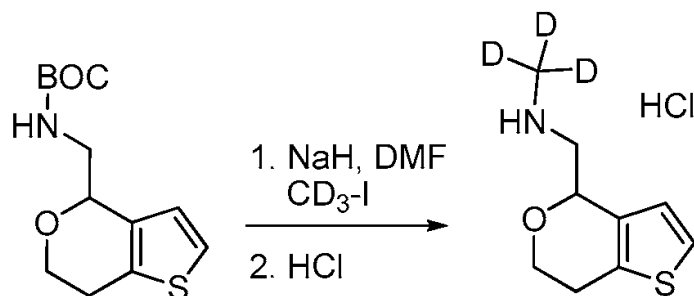
(e) *Síntese do sal de HCl de (2-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



[0263] A uma solução de terc-butil (2-(piridin-3-il)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato em MeOH foi

adicionado uma solução de HCl (10 mL, 5 N em MeOH). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h e um sólido precipitou. O sólido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com EtOAc para gerar o produto desejado.

11. Procedimento Geral K

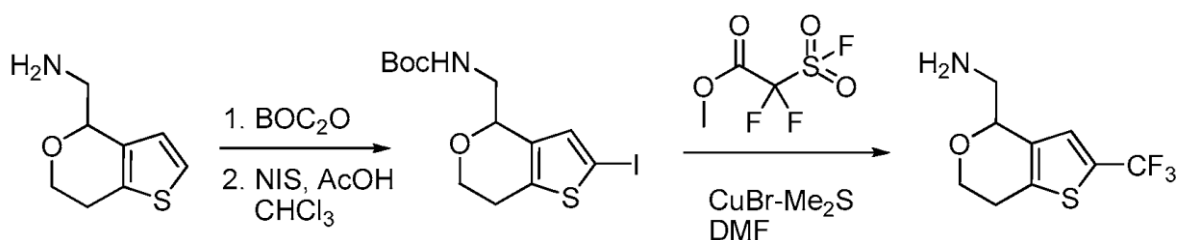


[0264] terc-Butil(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-1)metilcarbamato (1,96 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (20 mL) e resfriado a 0 °C. NaH (dispersão em óleo mineral a 60%, 86 mg, 2,15 mmol) foi adicionado em uma porção e a suspensão laranja resultante foi agitada for 30 minutos. Iodeto de metila deuterado (133 µL, 2,15 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por dois ou três dias. Após cerca de 65 h, a mistura foi agitada em H₂O (30 mL) e lavada com Et₂O (2 x 30 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (1 x 20 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash em um sistema Biotage (eluindo com um gradiente de 0 a 50 % de EtOAc em hexanos) para gerar o material protegido com Boc desejado.

[0265] O material protegido com Boc (340 mg, 1,04 mmol) foi dissolvido em MTBE (10 mL) e HCl em dioxano foi adicionado (4 M, 1,5 mL). A solução resultante foi agitada por 2 dias, então vertida em uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (30 mL) e lavada

com EtOAc (3 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O composto N-deutero metil bruto foi dissolvido em MTBE (10 mL) e HCl em dioxano (4M, 454 μL , 1,04 eq) foi adicionado. O precipitado esbranquiçado resultante foi coletado por filtração e lavado com MTBE, então seco a vácuo para gerar o sal de HCl puro do produto deuterado.

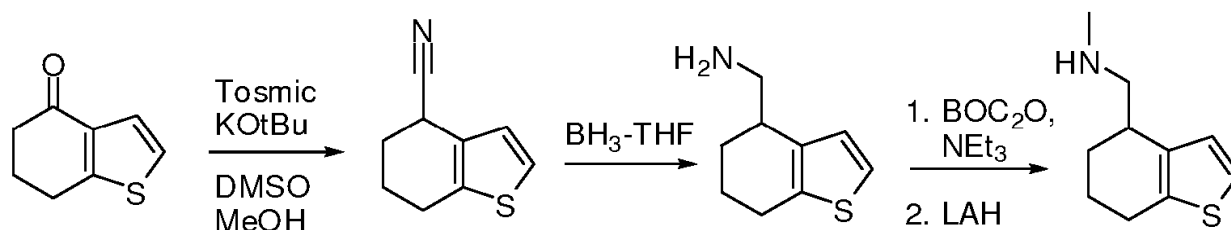
12. Procedimento Geral L



[0266] O composto iodotienil acima (0,22 g, 0,55 mmol, preparado usando o Procedimento Geral H), metil-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0,21 g, 1,1 mmol) e CuBr·Me₂S (0,023 g, 0,11 mmol) foram combinados com DMF anidro (5 mL) em um frasco de microondas selado. A mistura resultante foi aquecida em um reator microondas por 10 min a 90 °C. A reação foi determinada por CL-EM estando 5% completa. A mistura reacional foi resubmetida ao reator de microondas a 100 °C por 40 min, tempo no qual a reação determinada por CL-EM estando 95% completa. A mistura reacional foi diluída com Et₂O (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (sol. aquosa sat.) e então com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo para gerar o produto trifluorometil bruto. A purificação com cromatografia de coluna flash (0-50% EtOAc em hexanos) gerou o produto trifluorometil bruto o qual foi, então, desprotegido usando HCl (4 M em 1,4-dioxano, 5 mL), e o sal de HCl resultante foi

precipitado com MTBE (50 mL), filtrado e isolado como um pó branco.

13. Procedimento Geral M



(a) Síntese de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrila

[0267] A uma solução da cetona cíclica acima (1,0 g, 6,6 mmol) em MeOH (330 mL) e DMSO (10 mL) foi adicionado Tosmic (1,7 g, 8,7 mmol) followed by KOtBu (2,5 g, 26,3 mmol) em pequenas porções. A mistura resultante foi agitada a 25 °C por 36 h, tempo no qual a massa de compostos voláteis foi removida a vácuo. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e H₂O. Os compostos orgânicos foram lavados com NH₄Cl (sol. aquosa sat.), salmoura, secos sobre Na₂SO₄, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (0 a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto nitrila desejado.

(b) Síntese de (4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-yl)metanamina

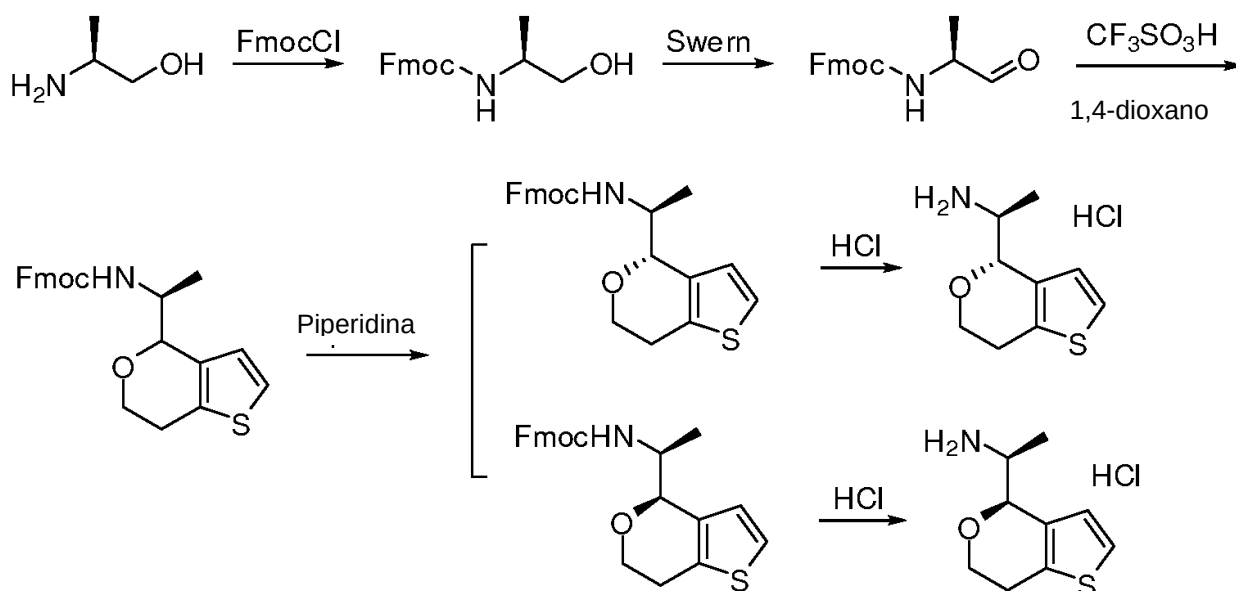
[0268] A nitrila resultante (0,3 g, 1,8 mmol) foi reduzida a uma amina primária usando excesso de BH₃·THF (10 mL, 10 mmol) diluído a 20 mL com 10 mL adicionais de THF. A mistura reacional foi agitada a 25 °C por 1 h, tempo no qual a adição cuidadosa de K₂CO₃ (sol. aquosa sat.) foi usada para finalizar a reação. EtOAc foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ e salmoura, seco sobre Na₂SO₄, e filtrado. O óleo amarelo

resultante foi adicionalmente purificado por RP-HPLC para gerar o composto amino primário desejado.

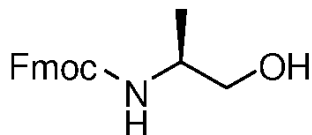
(c) Síntese de *N*-metil-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-4-il)metanamina

[0269] A amina primária foi protegida com excesso de BOC₂O em uma solução de 10% de NEt₃ em MeOH. A mistura reacional foi agitada a 25 °C por 1 h, tempo no qual todos os compostos voláteis foram removidos a vácuo. O material bruto retomado em 10 mL de THF. 20 mL de LAH 1M em THF foram adicionados gota a gota, e a mistura reacional foi agitada a 25 °C por 2 h, tempo no qual uma adição cuidadosa de K₂CO₃ (sol. aquosa sat.) foi usada para parar a reação. EtOAc foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. O óleo amarelo resultante foi adicionalmente purificado por RP-HPLC para gerar o composto amino secundário.

14. Procedimento Geral N

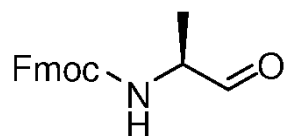


(a) *Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 1-hidróxi-3-metilbutan-2-il(metil)carbamato*



[0270] A uma mistura de (S)-2-aminopropan-1-ol (2 g, 26,6 mmol) e Na_2CO_3 (5,6 g, 53,2 mmol) em 1,4-dioxano e água (25 mL / 25 mL) a 0 °C foi adicionado FmocCl (10,2 g, 39,9 mmol) e a mistura resultante foi então aquecida para a temperatura ambiente gradualmente. Após a amina ser consumida completamente, como indicado por TLC, água (25 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com DCM (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (7,1 g, 90%).

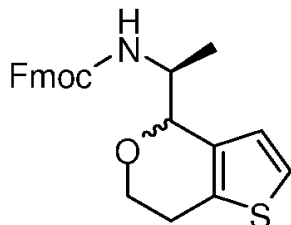
(b) *Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil metil(3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato*



[0271] A uma solução de cloreto de oxalila (1,89 g, 15,0 mmol) em DCM seco (10 mL) a -65°C foi adicionado DMSO (1,2 g, 15,0 mmol) em DCM seco (10 mL) gota a gota. Após agitação por 30 min, *N*-Fmoc (S)-2-aminopropan-1-ol (3,0 g, 10,0 mmol) em DCM seco (20 mL) foi adicionado gota a gota. Após agitação por 2 h, Et_3N (3,0 g, 30 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi então aquecida até a temperatura ambiente gradualmente. A mistura reacional foi tratada com água, extraída com DCM (3 x 100 mL). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, e seco sobre Na_2SO_4

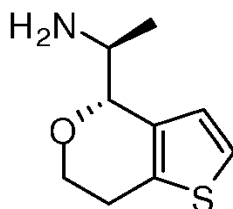
anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida para gerar o composto do título (2.8 g, 94.9%).

(c) *Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-2-metilpropil(metil)carbamato*



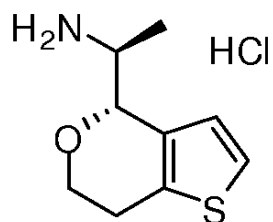
[0272] O composto do título foi sintetizado a partir de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil metil(3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato, de acordo com o Procedimento Geral A. os produtos diastereoméricos foram separados por RP-HPLC nesta etapa.

(d) *Síntese de (S)-1-((S)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina*



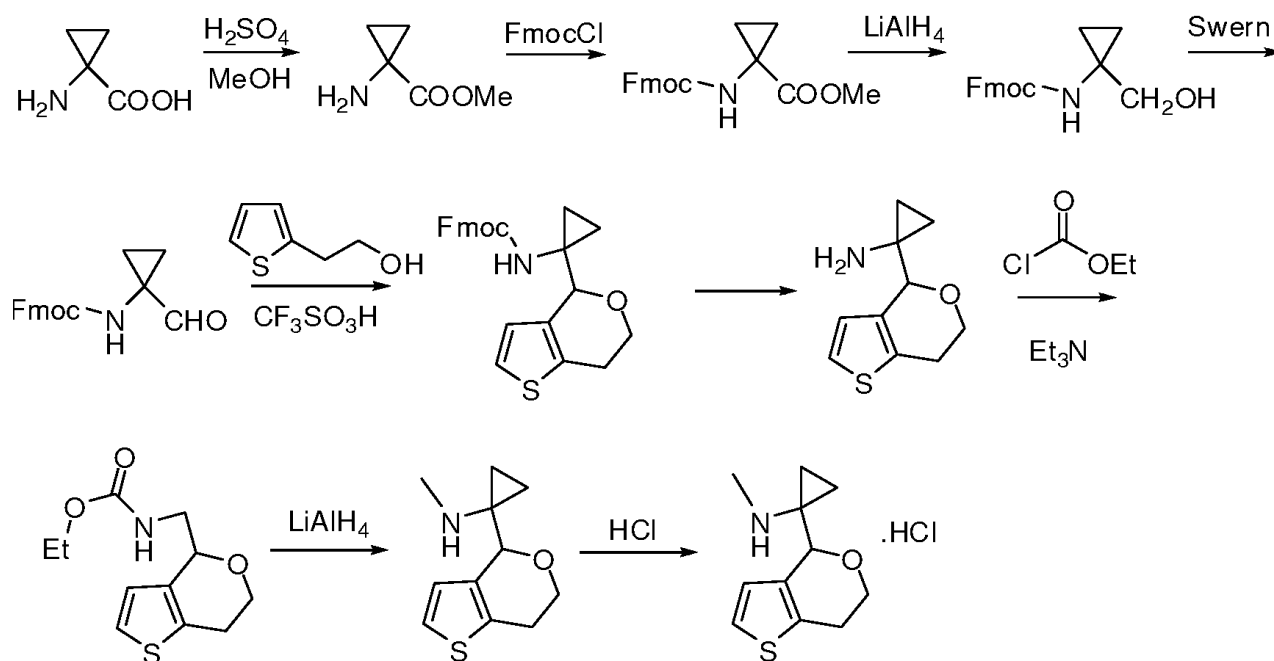
[0273] A uma solução de (9H-fluoren-9-il)metil (5)-1-((5)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etilcarbamato (885 mg, 3,0 mmol) em CH₃CN (10 mL) a 0 °C foi adicionado piperidina (382 mg, 4,5 mmol) gota a gota. Após agitação de um dia para outro, a solução da reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (450 mg, 82%).

(e) Síntese do sal de HCl de (S)-1-((S)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina

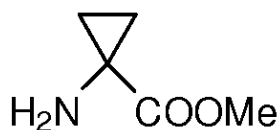


[0274] A solução de (S)-1-((S)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina (450 mg, 2,5 mmol) em éter (50 mL) foi tratada com HCl gasoso a 0 °C por 10 minutos. O sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo e seco para gerar o produto do título (460 mg, 84%).

15. Procedimento Geral O

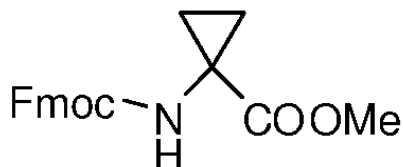


(a) Síntese de metil 1-aminociclohexanocarboxilato



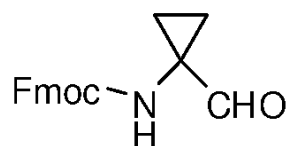
[0275] A MeOH (50 mL) foi adicionado SOCl_2 (8,8 g, 75,1 mmol) gota a gota a 0 °C, seguido da adição de ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (5,0 g, 49,8 mmol) em uma porção. A mistura resultante foi refluxada por 1 a 3 h. A solução da reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar um sal do composto do título (5,8 g, 100%).

(b) Síntese de metil 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)ciclohexanocarboxilato



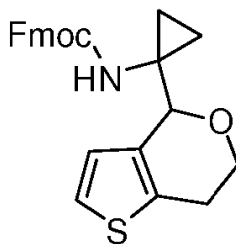
[0277] A uma solução de (9H-fluoren-9-il)metil 1-(metoxicarbonil)ciclopropilcarbamato (15 g, 44,5 mmol) em THF (100 mL) a -5 °C foi adicionado LiAlH_4 (1,0 g, 26,3 mmol) em porções. Após agitação a temperatura ambiente por 3 h, água (10 mL) foi adicionada para finalizar a reação. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (12,3 g, 90%).

(c) Síntese de (9H-fluoren-9-il)metil 1-formilciclohexilcarbamato



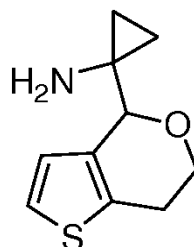
[0278] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

(d) Síntese de (9H-fluoren-9-il)metil 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexilcarbamato



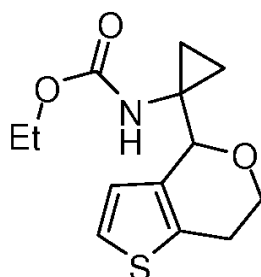
[0279] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A(b).

(e) Síntese de 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexanamina



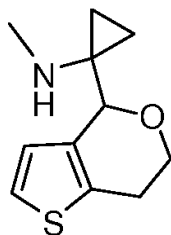
[0280] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(d).

(f) Síntese de etil 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexilcarbamato



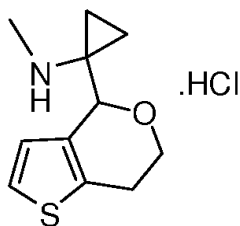
[0281] A uma solução de 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-ciclopropanamina (1 g, 5,1 mmol) e Et₃N (0,8 g, 7,5 mmol) em DCM seco (20 mL) a 0 °C foi adicionado etil cloroformato (0,8 g, 7,5 mmol) gota a gota. Após agitação a 0 °C por 4 h, água (20 mL) foi adicionada para finalizar a reação. A mistura foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e o extrato orgânico foi seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (1,1 g, 83%).

(g) *Síntese de 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilciclohexanamina*



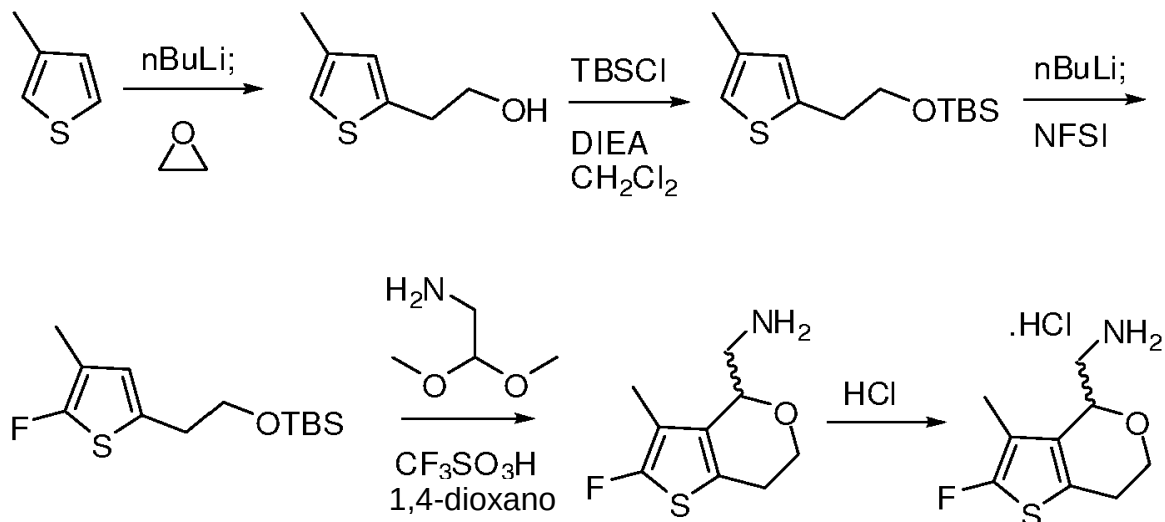
[0282] A uma solução de etil-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclopropilcarbamato (1,1 g, 4,1 mmol) em THF seco (20 mL) a 0 °C sob N₂ foi adicionado LiAlH₄ (152 mg, 4,0 mmol) em uma porção. A mistura resultante foi refluxada por 2 h e, então, resfriada a temperatura ambiente. Água (5 mL) foi adicionada para finalizar a reação. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi extraído com EtOAc (3 x 75 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (700 mg, 84%).

(h) *Síntese do sal de HCl de 1-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilciclohexanamina*

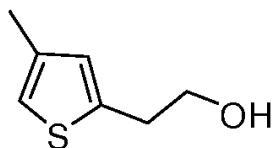


[0283] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

16. Procedimento Geral P

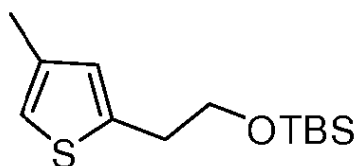


(a) Síntese de 2-(4-metiltiofen-2-il)etanol



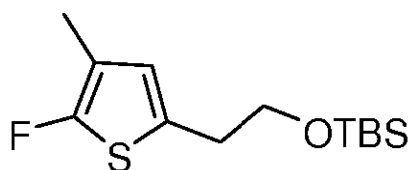
[0284] A uma solução de 3-metiltiofeno (5 g, 51,0 mmol) em éter seco (250 mL) a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (25 mL, 2,5 N em THF) gota a gota. Após agitação por 1 h, oxirano (2,7 g, 61,3 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura reacional resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. A reação foi, então, finalizada com água. Após a separação das camadas, a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (6,2 g, 86 %).

(b) Síntese de terc-butildimetil(2-(4-metiltiofen-2-il)etoxi)silano



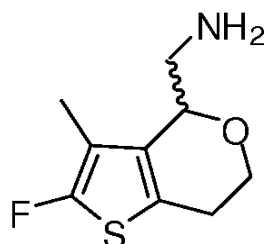
[0285] A uma solução de 2-(4-metiltiofen-2-il)etanol (3,0 g, 21,1 mmol) e diisopropiletilamina (4,1 g, 31,7 mmol) em DCM seco (50 mL) a 0 °C foi adicionado TBSCl (4,8 g, 32,0 mmol) em DCM seco (20 mL) gota a gota e a mistura foi, então, aquecida para a temperatura ambiente gradualmente. Após o álcool ser consumido completamente, água (10 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com DCM (3x100 mL), lavada com salmoura, e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (5,1 g, 94%).

(c) Síntese de *terc-butil*(2-(5-fluoro-4-metiltiofen-2-il)etoxi)*dimetilsilano*



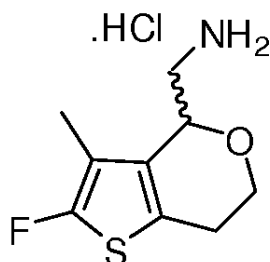
[0286] A uma solução de (2-(4-metiltiofen-2-il)etoxi)(*terc-butil*)*dimetilsilano* (5,1 g, 19,9 mmol) em THF seco (30 mL) a -5 °C foi adicionado LDA (20 mL em THF, 30 mmol) gota a gota. Após agitação por 1 h, NFSI (9,4 g, 29,8 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 2 h. A reação foi finalizada com água (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL), lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (3,7 g, 68%).

(d) *Síntese de (2-fluoro-3-metil-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



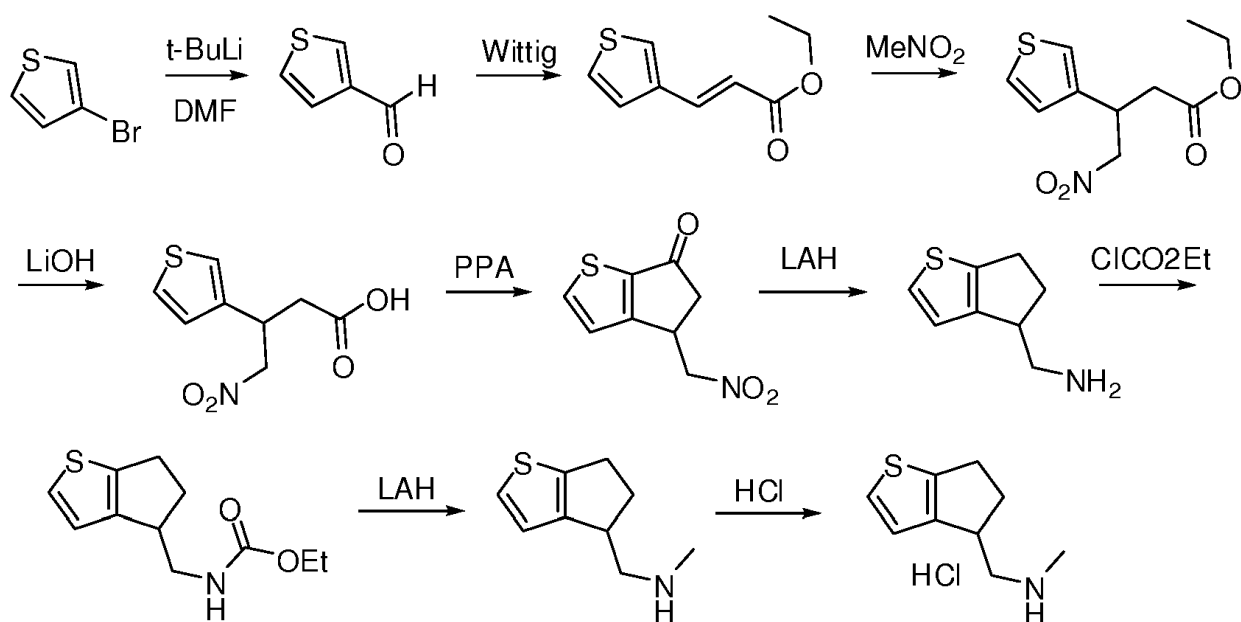
[0287] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A.

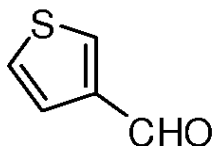
(e) *Síntese do sal de HCl de (2-fluoro-3-metil-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



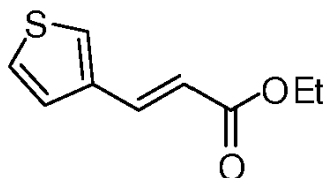
[0288] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

17. Procedimento Geral Q



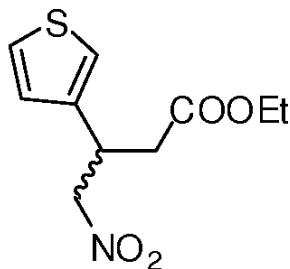
(a) Síntese de tiofeno-3-carboxaldeído

[0289] A uma solução de 3-bromotiofeno (0,65 g, 40 mmol) em THF anidro (20 mL) a -65 °C foi adicionado t-BuLi (3,5 mL, 8,8 mmol, 2,5 M em hexano) por 15 minutos. Após agitação a -65 °C por 30 minutos, DMF (0,32 g, 4,4 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada a -65 °C por 2 h. A mistura reacional foi finalizada com água e a mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para gerar um produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para prover o composto do título.

(b) Síntese de etil 3-(tiofen-3-il)acrilato

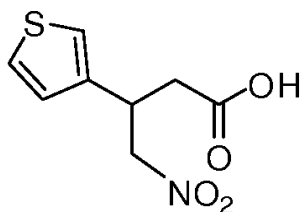
[0290] A uma solução de tiofeno-3-carbaldeído (10 g, 89,3 mmol) em THF (500 mL) a 0 °C foi adicionado porções de etil (trifenilfosforanilideno)acetato (35 g, 100,5 mmol). Após agitação de um dia para outro, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (13,6 g, 83%).

(c) Síntese de etil 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoato



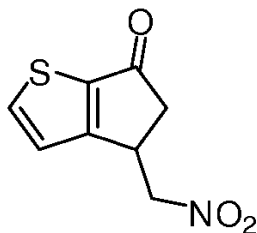
[0291] A uma solução de etil 3-(tiofen-3-il)acrilato (5 g, 27,5 mmol) em CH_3NO_2 (20 mL) foi adicionado Triton B (5 mL) sob N_2 e a mistura reacional resultante foi refluxada de um dia para outro. A mistura reacional foi concentrada e, então, diluída com água. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (4,3 g, 65%).

(d) Síntese de ácido 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanóico



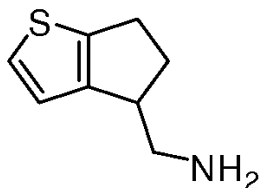
[0292] A uma solução de etil 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoato (4,3 g, 18,2 mmol) em MeOH (40 mL) a 0 °C foi adicionado NaOH aquoso a 3N (10 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente de um dia para outro. HCl a 2N foi, então, adicionado para ajustar o pH para 3-4, seguido de extração com DCM. O extrato orgânico foi lavado com salmoura e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração, a solução foi concentrada para gerar o composto do título (3,4 g, 87%).

(e) Síntese de 4,5-diidro-4-(nitrometil)ciclopenta[b]tiofen-6-ona



[0293] A uma solução de ácido 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanóico (3,4 g, 15,9 mmol) em DCE (20 mL) foi adicionado PPA (20 g) e a mistura resultante foi refluxada de um dia para outro. Após concentração, a mistura reacional foi tratada com NaOH sólido, seguido de adição de água. Após agitação por 30 minutos, a mistura foi extraída com DCM. O extrato de DCM foi lavado com salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (2,3 g, 74%).

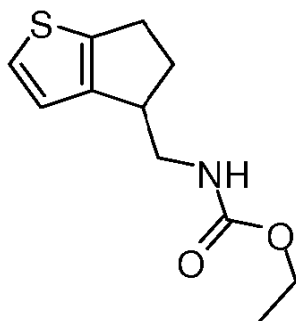
(f) Síntese de (5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metanamina



[0294] A uma solução de 4,5-diidro-4-(nitrometil)ciclopenta[b]tiofen-6-ona (2,3 g, 11,7 mmol) em THF seco (30 mL) a 0 °C foi adicionado LiAlH₄ (0,5 g 13,1 mmol) em uma porção. A mistura resultante foi, então, refluxada por 4 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a reação foi finalizada com água e filtrada. O filtrado foi extraído com EtOAc, lavado com salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por

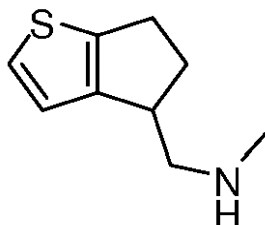
cromatografia de coluna para gerar o composto do título (1,3 g, 72%).

(g) *Síntese de etil (5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metilcarbamato*



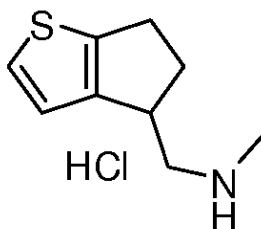
[0295] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O(g).

(h) *Síntese de 1-(5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmetanamina*



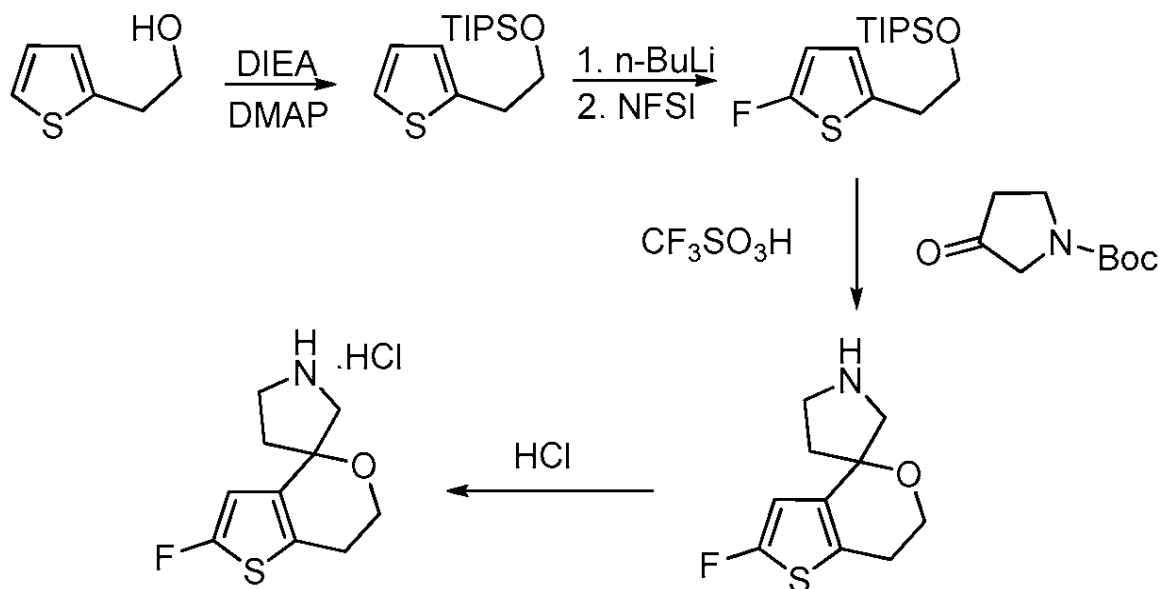
[0296] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O(h).

(i) *Síntese do sal de HCl de 1-(5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmetanamina*

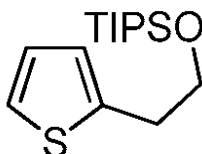


[0297] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(e).

18. Procedimento Geral R

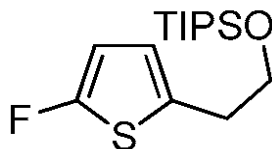


(a) Síntese de triisopropil(2-(tiofen-2-il)etoxi)silano



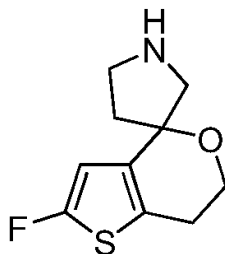
[0298] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral P.

(b) Síntese de (2-(5-fluorotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



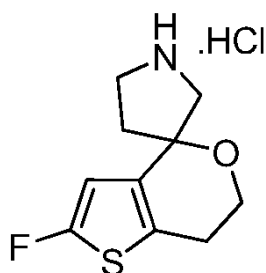
[0299] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral P.

(c) Síntese de 2'-fluoro-6',7'-diidrospiro[pirrolidina-3,4'-tieno[3,2-c]pirano]



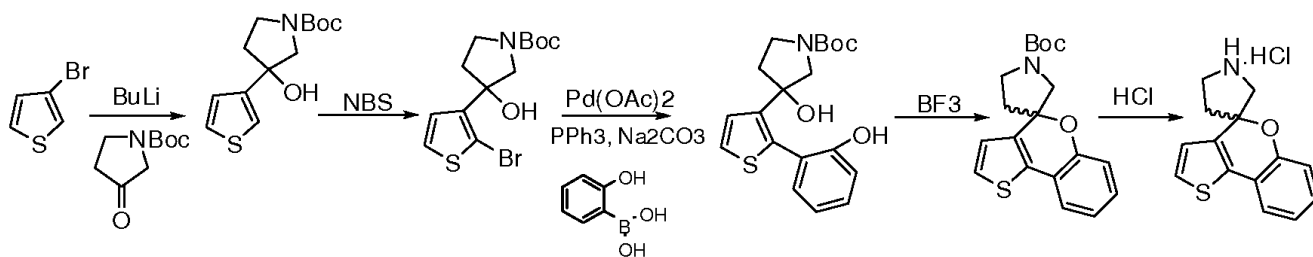
[0300] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A.

(d) Síntese do sal de HCl de 2'-fluoro-6',7'-diidrospiro[pirrolidina-3,4'-tieno[3,2-c]pirano]

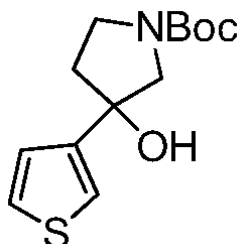


[0301] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

19. Procedimento Geral S

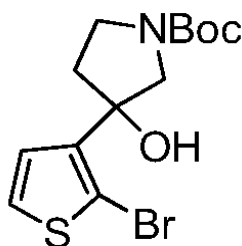


(a) *Síntese de terc-butil 3-hidróxi-3-(tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato*



[0302] A uma solução de 3-bromotiofeno (10 g, 61,8 mmol) em éter seco (200 mL) a -65°C sob N_2 foi adicionada $n\text{-BiLi}$ gota a gota. Após agitação a -65°C por 1 h, terc-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (13,7 g, 74,2 mmol) em éter seco (80 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição, a mistura reacional foi aquecida a 0°C e agitada por 3 h. A reação foi finalizada com água e extraída com éter. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (9,8 g, 59%).

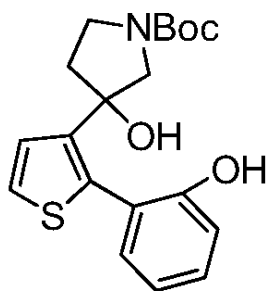
(b) *Síntese de terc-butil 3-(2-bromotiofen-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato*



[0303] A uma solução de terc-butil 3-hidróxi-3-(tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato (5 g, 18,6 mmol) em AcOH (10 mL) e CHCl_3 (10 mL) a 0°C foi adicionado porções de NBS (5,0 g, 27,9 mmol). Após agitação por 3 h, a mistura reacional foi tratada

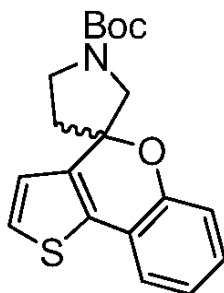
com Na_2SO_3 e água, seguida de extração com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (5,4 g, 84%).

(c) Síntese de *terc-butil 3-hidróxi-3-(2-(2-hidroxifenil)tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato*



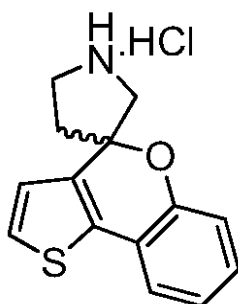
[0304] Uma mistura de *terc-butil 3-(2-bromotiofen-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato* (5 g, 13,8 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31 mg, 0,14 mmol), Ph_3P (147 mg, 0,42 mmol), ácido 2-hidroxifenilborônico (1,74 g, 27,6 mmol) e Na_2CO_3 (2,9 g, 27,6 mmol) em dioxano (10 mL) e água (10 mL) foi refluxada sob N_2 por 3 h. Após a reação ser resfriada a temperatura ambiente, a mistura reacional foi extraída com EtOAc diversas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (4,4 g, 88%).

(d) *Síntese de terc-butil spiro[pirrolidina-3,4'-tieno[3,2-c]cromeno]-1-carboxilato*



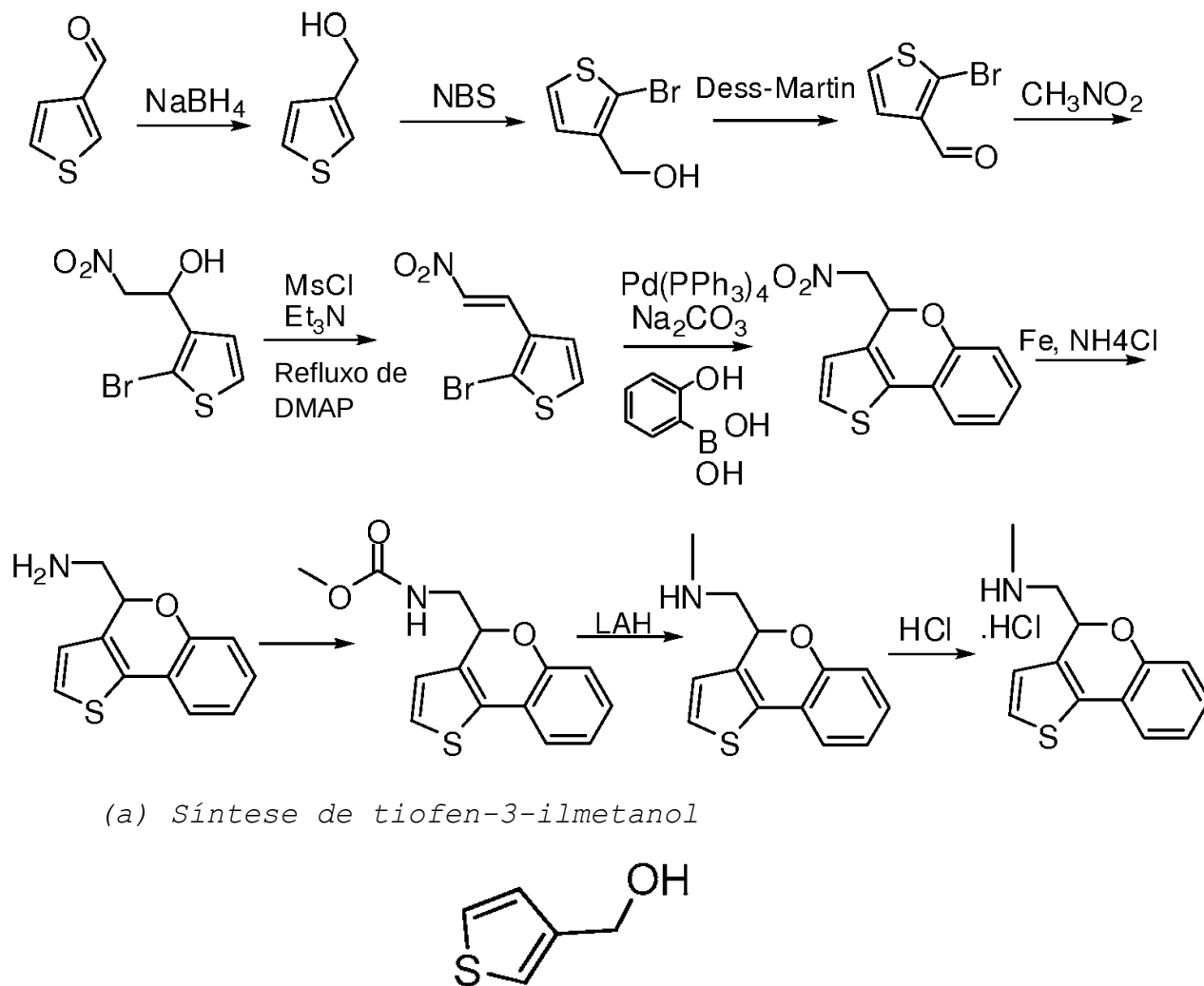
[0305] A uma solução de terc-butil 3-hidróxi-3-(2-(2-hidroxifenil)tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato (4,4 g, 12,1 mmol) em DCM (25 mL) a 0 °C foi adicionado BF₃ (1,6 g, 24,2 mmol) gota a gota. Após agitação de um dia para outro, a mistura reacional foi tratada com água e extraída com EtOAc diversas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (3,8 g, 92%).

(e) *Síntese do sal de HCl de terc-butil spiro[pirrolidina-3,4'-tieno[3,2-c]cromeno]1-carboxilato*

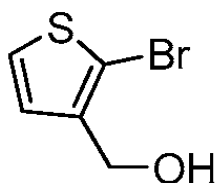


[0306] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

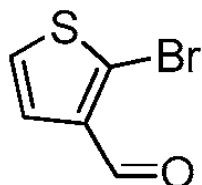
20. Procedimento Geral T



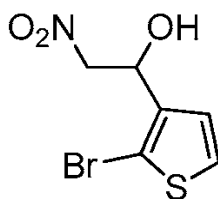
[0307] A uma solução de tiofeno-3-carbaldeído (10 g, 89,3 mmol) em THF (200 mL) a 0 °C foi adicionado NaBH₄ (1,7 g, 45,0 mmol) em porções. Após agitação a 0 °C por 3 h, a reação foi finalizada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (9,7 g, 95%).

(b) Síntese de (2-bromotiofen-3-il)metanol

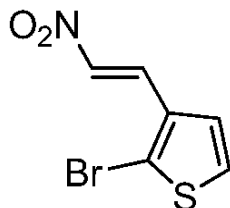
[0308] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

(c) Síntese de 2-bromotiofeno-3-carbaldeído

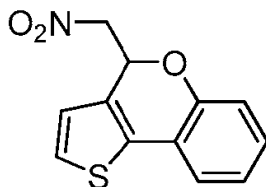
[0309] A uma solução de (2-bromotiofen-3-il)metanol (5 g, 26,3 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C foi adicionado periodinana de Dess-Martin (13,4 g, 31,6 mmol) em porções. Após agitação a 0 °C por 3 h, água e Na₂SO₃ foram adicionados. A mistura foi extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (4,1 g, 83%).

(d) Síntese de 1-(2-bromotiofen-3-il)-2-nitroetanol

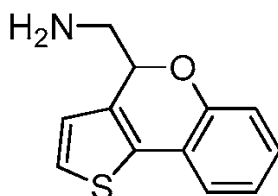
[0310] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(e) Síntese de (E)-2-bromo-3-(2-nitrovinil)tiofeno

[0311] A uma solução de 1-(2-bromotiofen-3-il)-2-nitroetanol (3 g, 12,0 mmol), DMAP (146 mg, 1,2 mmol) e Et₃N (2,4 g, 24,0 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado MsCl (2,4 g, 24,0 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi, então, refluxada por 3 h. Após resfriamento, a mistura reacional foi diluída com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (2,5 g, 88%).

(f) Síntese de 4-(nitrometil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno

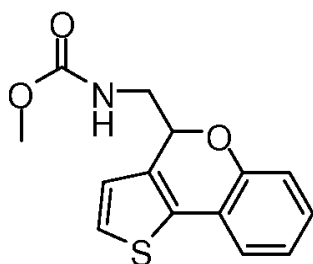
[0312] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S(c).

(g) Síntese de (4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina

[0313] A uma solução de 4-(nitrometil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno (2,5 g, 10,7 mmol) em AcOH (20 mL) foi adicionado NH₄Cl (5,4 g,

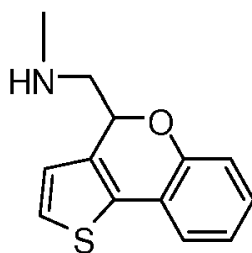
100 mmol) e Fe (2,8 g, 50 mmol). Após agitação de um dia para outro, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (2,2 g, 96%).

(h) Síntese de etil (4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metilcarbamato



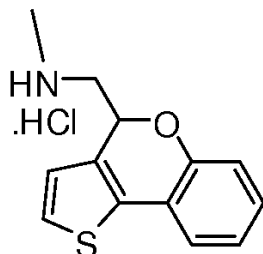
[0314] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(i) Síntese de N -metil-1-(4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina



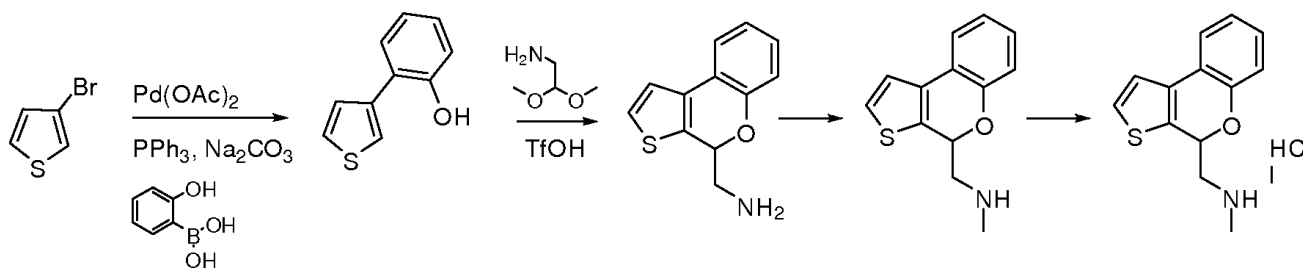
[0315] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(j) *Síntese do sal de HCl de N-metil-1-(4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina*

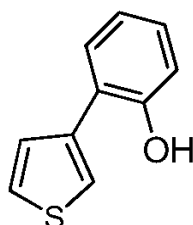


[0316] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

21. *Procedimento Geral U*

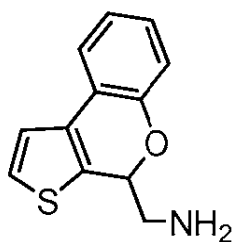


(a) *Síntese de 2-(tiofen-3-il)fenol*



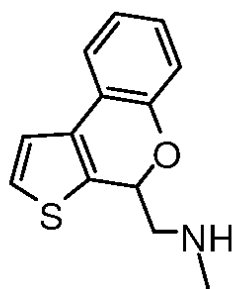
[0317] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S(c).

(b) *Síntese de (4H-tieno[2,3-c]cromen-4-il)metanamina*



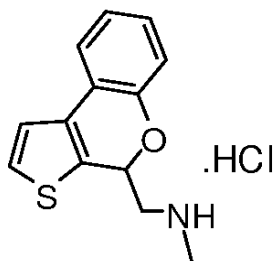
[0318] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A.

(c) Síntese de *N*-metil-1-(4*H*-tieno[2,3-*c*]cromen-4-il)metanamina



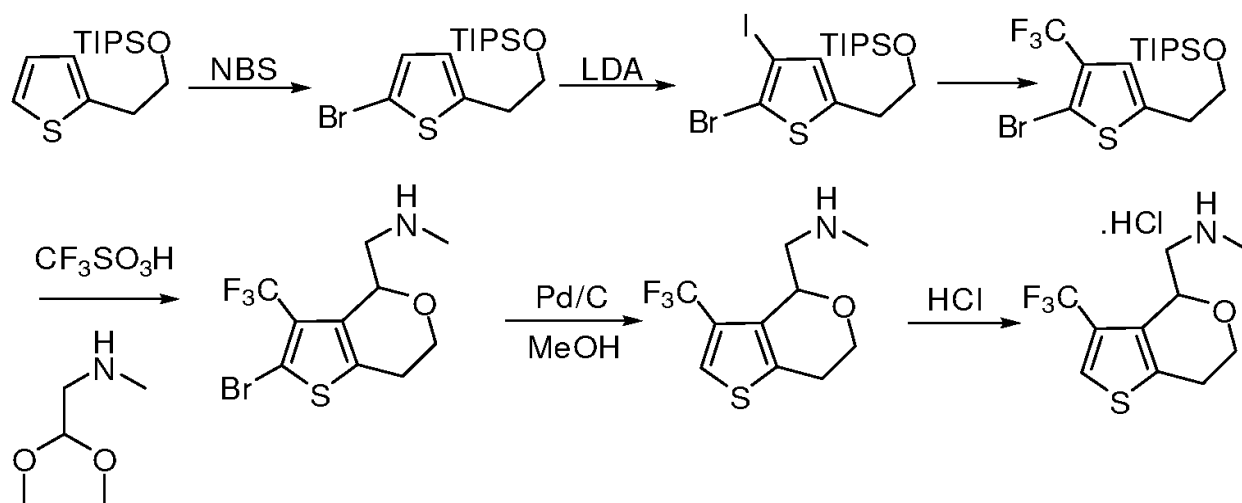
[0319] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(d) Síntese do sal de HCl de *N*-metil-1-(4*H*-tieno[2,3-*c*]cromen-4-il)metanamina

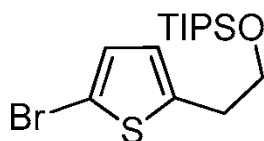


[0320] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

22. Procedimento Geral V

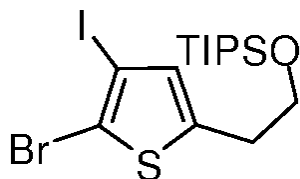


(a) Síntese de (2-(5-bromotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



[0321] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

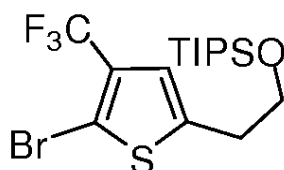
(b) Síntese de (2-(5-bromo-4-iodotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



[0322] A uma solução de (2-(5-bromotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano (7,24 g, 20 mmol) em THF seco (80 mL) a -5°C foi adicionado LDA (20 mL em THF, 30 mmol) gota a gota. Após agitação por 1 h, NIS (6,75 g, 30 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 2 h. A reação foi finalizada com água (30 mL)

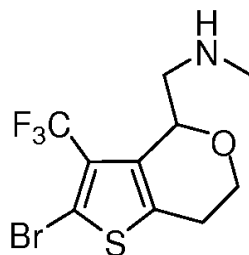
e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL), lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (5,9 g, 61 %).

(c) *Síntese de (2-(5-bromo-4-(trifluorometil)tiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano*



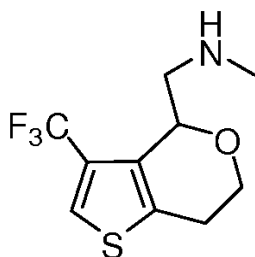
[0323] Uma solução de CuBr (20 mg, 0,15 mmol) e Me₂S (10 mg, 0,15 mmol) em DMF (10 mL) foi agitada a 80 °C por 0,5 h. (2-(5-bromo-4-iodotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano (0,35 g, 0,71 mmol) e metil3,3-difluoro-3-(fluorosulfonil)propanoato (0,27 g, 1,42 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi aquecida a 160 °C por 4 h. em seguida, a mistura foi resfriada e extraída com hexanos (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título.

(d) *Síntese de 1-(2-bromo-3-(trifluorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilmetanamina*



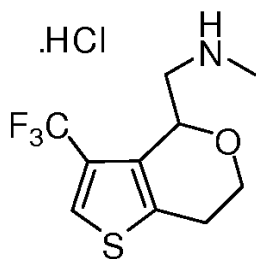
[0324] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral P.

(e) *Síntese de N-metil-1-(3-(trifluorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*



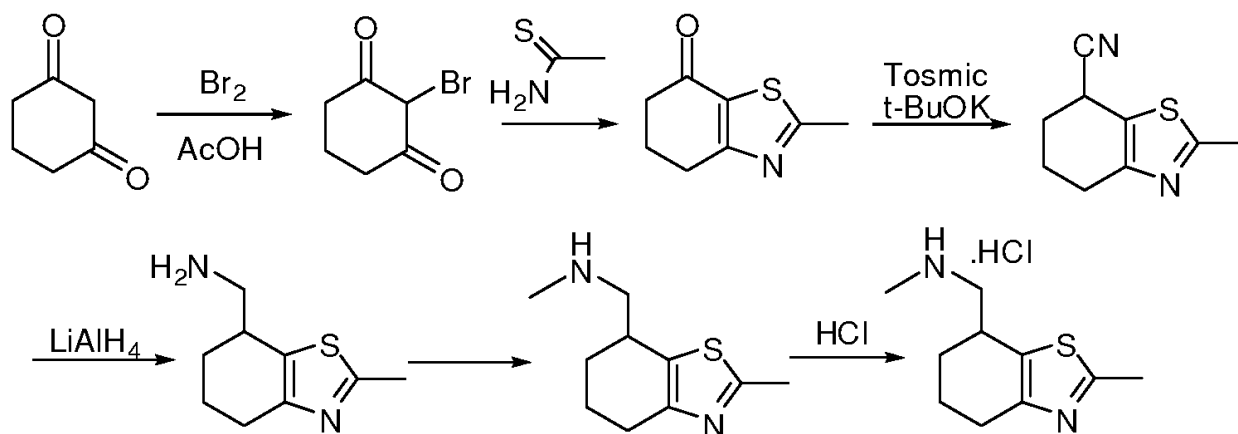
[0325] A uma solução de 1-(2-bromo-3-(trifluorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilmetanamina (5 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado uma quantidade catalítica de Pd/C. Foi aplicado vácuo e o vaso reacional circulado com gás hidrogênio três vezes. A mistura resultante foi agitada sob H₂ atmosférico. Após a redução ser completada, a mistura reacional foi filtrada e a massa filtrada foi lavada com metanol. O filtrado combinado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna para gerar o produto desejado.

(f) *Síntese do sal de HCl de N-metil-1-(3-(trifluorometil)-6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina*

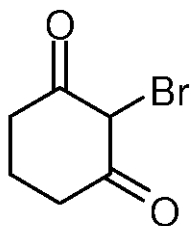


[0326] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

23. Procedimento Geral W

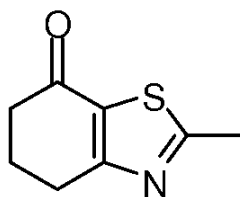


(a) Síntese de 2-bromociclohexano-1,3-diona



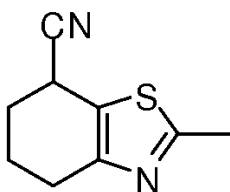
[0327] Ciclohexano-1,3-diona (11,2 g, 0,1 mol) foi suspenso em água em gelo (70 mL) e bromo (5,16 mL, 0,1 mol) foi adicionado gota a gota por 5 minutos. A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A suspensão foi filtrada e o sólido foi agitado em água (200 mL) por 30 minutos. O sólido foi coletado por filtração a vácuo, rinsado com água e lavado para render o produto bruto. O produto bruto foi recristalizado com etanol para produzir o composto do título.

(b) Síntese de 2-metil-5,6-diidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona



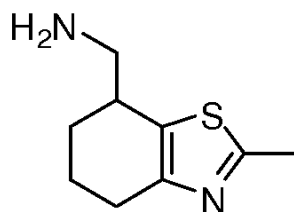
[0328] A uma solução de etanotioamida (0,75 g, 10 mmol) em etanol (20 mL) a temperatura ambiente foi adicionado 2-bromociclohexano-1,3-diona (1,9 g, 10 mmol) em porções. A solução reacional foi refluxada por 2 horas com agitação. Após a remoção dos solventes, o resíduo foi diluído com água e lavado com éter dietílico. A camada aquosa separada foi alcalinizada com uma solução de carbonato de sódio. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo, rinsado com água. O sólido foi suspenso em metanol e seguido de evaporação para produzir o composto do título.

(c) Síntese de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carbonitrila



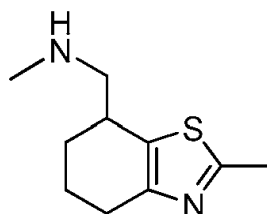
[0329] A uma solução agitada e resfriada de 5,6-diidro-2-metilbenzo[d]tiazol-7(4H)-ona (1,67 g, 10 mmol) e TOSMIC (2,5 g, 13 mmol) em uma mistura de DME (25 mL) e etanol absoluto (25 mL) foi adicionado *t*-BuOK sólido (2,8 g, 24 mmol) por porções mantendo, enquanto isso, a temperatura reacional entre 5 e 10 °C. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e a 30-45 °C por 30 minutos. A suspensão resultante foi resfriada a temperatura ambiente. O precipitado (TosK) foi removido por filtração e rinsado com DME. As soluções DME combinadas foram concentradas sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia de coluna.

(d) *Síntese de (2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina*



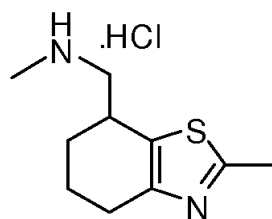
[0330] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O(h).

(e) *Síntese de N-metil-I-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina*



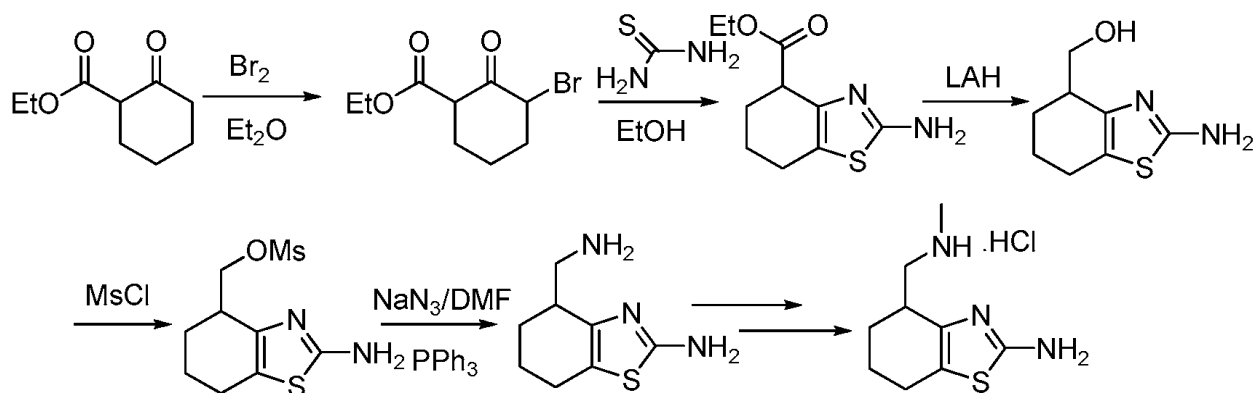
[0331] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(f) *Síntese do sal de HCl de N-metil-I-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina*

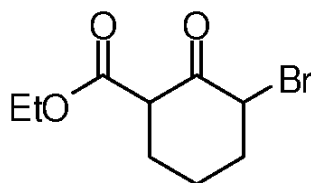


[0332] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

24. Procedimento Geral X

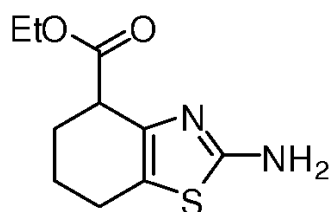


(a) Síntese de etil 3-bromo-2-oxociclohexanocarboxilato



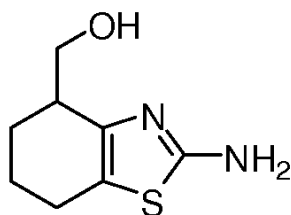
[0333] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral W.

(b) Síntese de etil 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-carboxilato



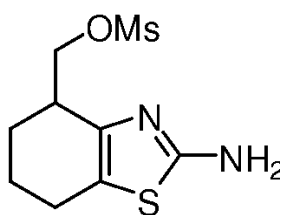
[0334] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral W.

(c) *Síntese de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metanol*



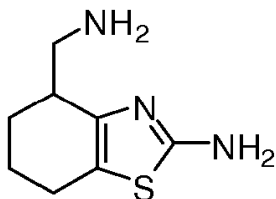
[0335] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O(h).

(d) *Síntese de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metil metanossulfonato*



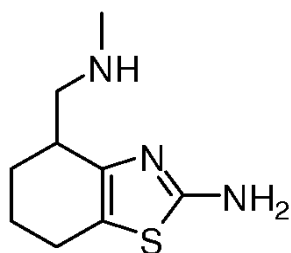
[0336] A uma solução de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metanol (3,3 mmol) e Et₃N (1,4 mL, 10 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado MsCl (0,3 mL, 3,6 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), filtrada e seca para gerar o produto bruto, o qual foi usado diretamente para a próxima etapa, sem purificação adicional.

(e) *Síntese de 4-(aminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina*



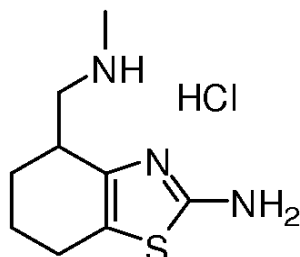
[0337] A uma solução de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metil metanossulfonato (3,3 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado NaN₃ (0,21 g, 3,3 mmol). A mistura resultante foi agitada a 85 °C por 30 minutos. A mistura foi vertida em água (100 mL) e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi dissolvido em THF (20 mL) e H₂O (10 mL), Na₂CO₃ (0,35 g, 3,3 mmol) e PPh₃ (0,8 g, 3 mmol) foi adicionado. Após agitação de um dia para outro, a mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e, então, filtrada. O filtrado foi extraído com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi obtido e usado diretamente para a próxima etapa, sem purificação adicional.

(f) Síntese de N-metil-4-((metilamino)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina



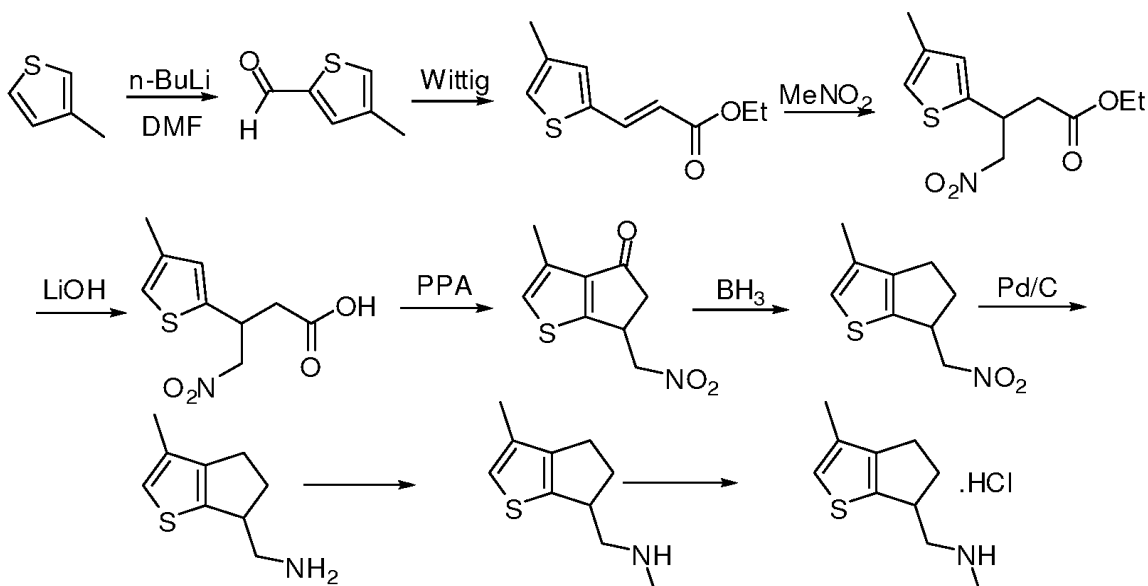
[0338] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(g) Síntese do sal de HCl de N-metil-4-((metilamino)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

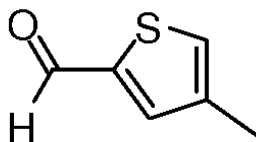


[0339] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

25. Procedimento Geral Y



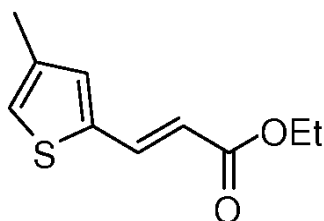
(a) Síntese de 4-metiltiofeno-2-carbaldeído



[0340] A uma solução de 3-metiltiofeno (1,89 g, 15,0 mmol) em THF seco (10 mL) a -65 °C foi adicionado n-BuLi (15,0 mmol) gota a gota. Após agitação por 30 min, DMF (3,0 g, 10,0 mmol) em THF seco (3 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional foi

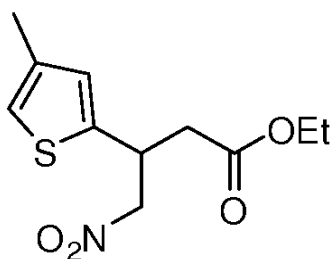
agitada a -65°C por 2 h. A reação foi aquecida a temperatura ambiente e água foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título (7.1 g, 90%).

(b) *Síntese de (E)-etil 3-(4-metiltiofen-2-il)acrilato*



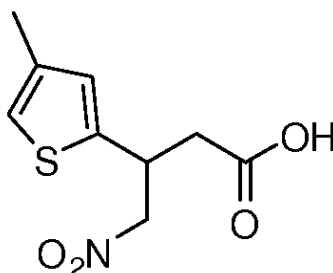
[0341] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(c) *Síntese de etil 3-(4-metiltiofen-2-il)-4-nitrobutanoato*



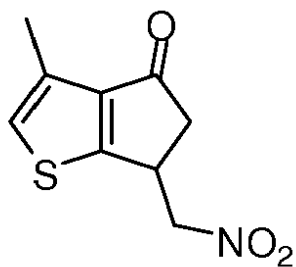
[0342] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(d) *Síntese de ácido 3-(4-metiltiofen-2-il)-4-nitrobutanóico*



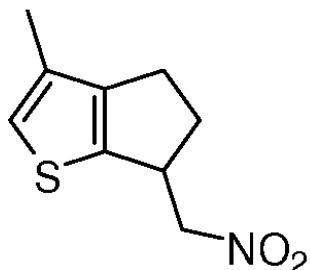
[0343] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(e) *Síntese de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona*



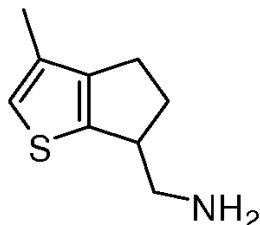
[0344] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(f) *Síntese de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno*



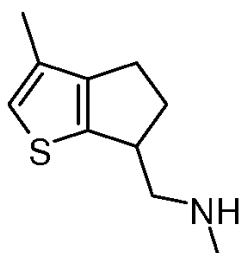
[0345] Uma solução de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona (9,5 g) em $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (400 mL) foi agitada a temperatura ambiente de um dia para outro. A análise TLC indicou o consumo de material de partida. A mistura reacional foi acidificada a pH 2 com 10% HCl e agitada por 2 h. A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 e concentrada com vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash para gerar 5 g do composto do título (rendimento: 56,4%).

(g) *Síntese de (3-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina*



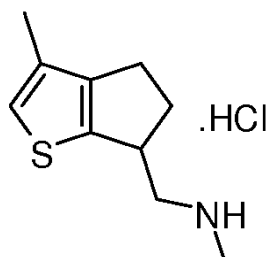
[0346] A uma solução de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno (5 g) em MeOH (100 mL) foi adicionado 10% Pd/C e a reação foi posta sob atmosfera de hidrogênio usando um balão. A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para outro. A análise TLC indicou o consumo de material de partida e a mistura reacional foi filtrada com um filtro Celite. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi redissolvido em Et₂O e tratado com HCl gasoso a 0 °C por 10 minutos. O produto precipitado foi coletado por filtração a vácuo e seco para gerar 4,0 g de sal de HCl do composto do título.

(h) *Síntese de N-metil-I-(3-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina*



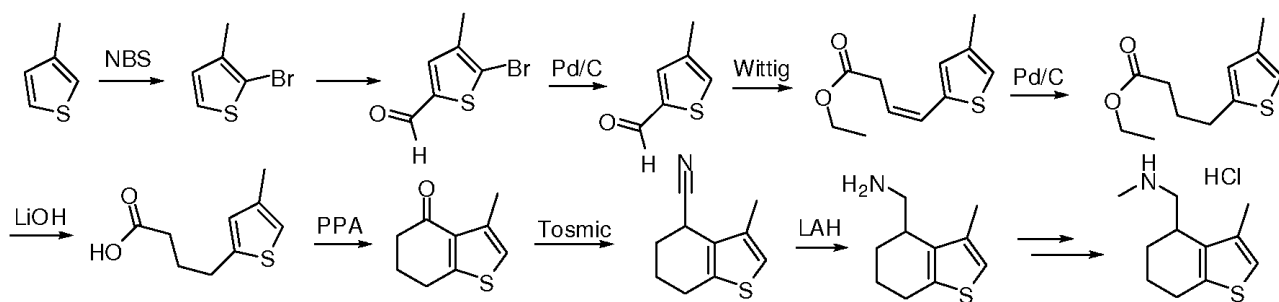
[0347] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(i) Síntese do sal de HCl de N-metil-1-(3-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina

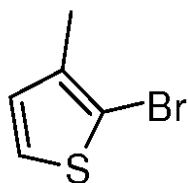


[0348] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(e).

26. Procedimento Geral Z

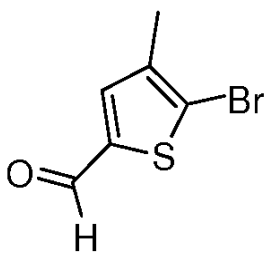


(a) Síntese de 2-bromo-3-metiltiofeno



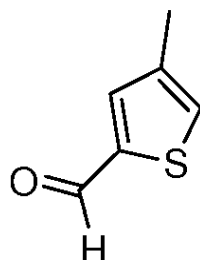
[0349] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

(b) Síntese de 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carbaldeído



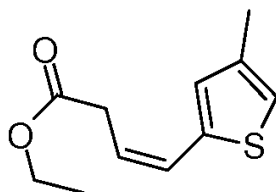
[0350] A uma solução de 2-bromo-3-metiltiofeno (2,66 g, 15,0 mmol) em THF seco (10 mL) a -65 °C foi adicionada uma solução de LDA (15,0 mmol) gota a gota. Após agitação por 30 min, DMF (3,0 g, 10,0 mmol) em THF seco (3 mL) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada a -65 °C por 2 h. A reação foi aquecida a temperatura ambiente e água foi adicionada. A mistura sem reação foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título.

(c) Síntese de 4-metiltiofeno-2-carbaldeído



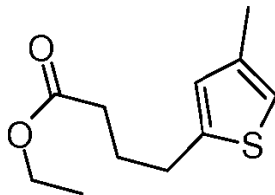
[0351] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V(e).

(d) Síntese de (Z)-etil4-(4-metiltiofen-2-il)but-3-enoato



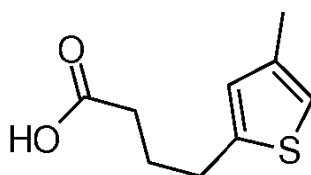
[0352] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(e) *Síntese de etil 4-(4-metiltiofen-2-il)butanoato*



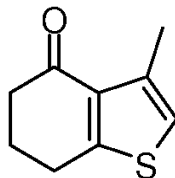
[0353] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V(e).

(f) *Síntese de ácido 4-(4-metiltiofen-2-il)butanóico*



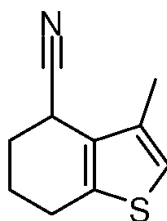
[0354] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(g) *Síntese de 3-metil-6,7-diidrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ona*



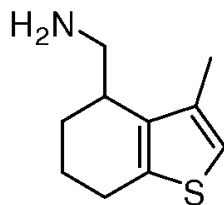
[0355] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(h) *Síntese de 3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrila*



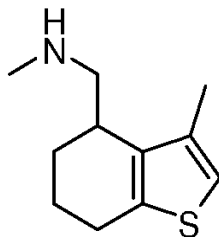
[0356] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral W.

(i) *Síntese de (3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina*



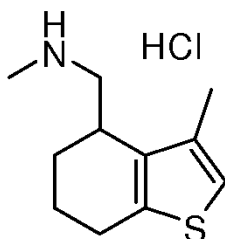
[0357] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral W.

(j) *Síntese de N-metil-1-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina*



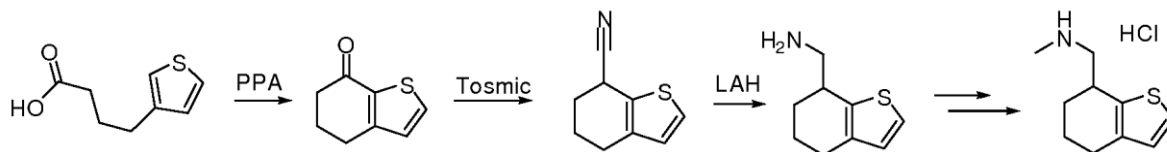
[0358] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(k) *Síntese do sal de HCl de N-metil-1-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina*



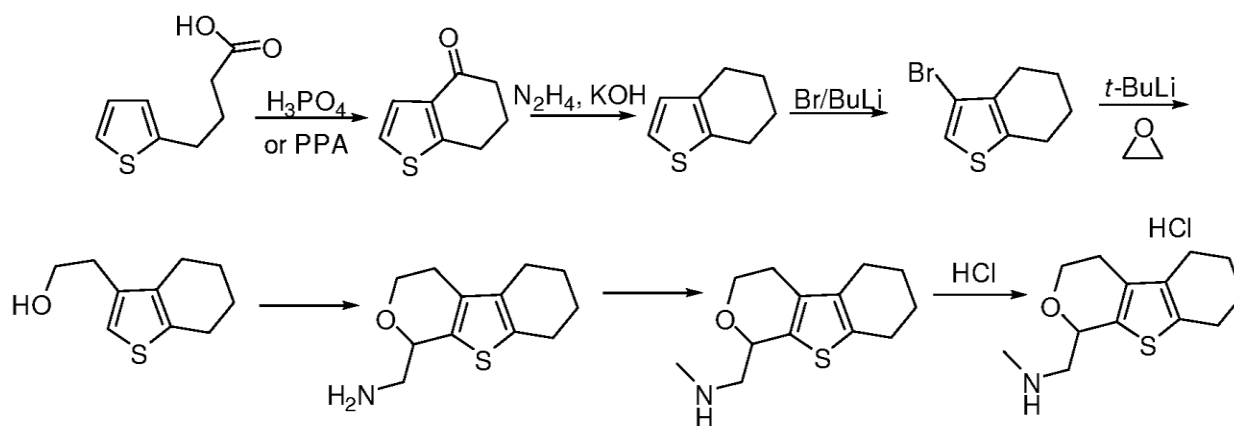
[0359] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

27. Procedimento Geral AA

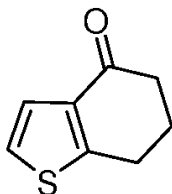


[0360] Os compostos acima, ácido 4-(tiofen-3-il)butanóico, 5,6-diidrobenzo[b]tiofen-7(4H)-ona, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno-7-carbonitrila, (4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina, e N-metil-1-(4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina, foram sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Z. O sal de HCl de N-metil-1-(4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

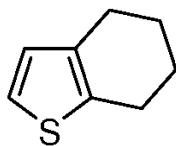
28. Procedimento Geral BB



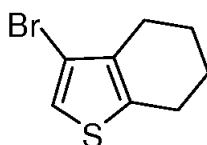
(a) Síntese de 6,7-diidrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ona



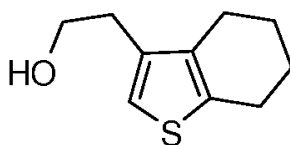
[0361] O composto do título foi sintetizado de acordo com os Procedimentos Gerais Q e Z.

(b) Síntese de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno

[0362] Uma mistura do material de partida (4,93 mmol), etileno glicol (3,6 mL), KOH a 88% (0,55 g, 9,8 mol), e hidrato de hidrazina a 85% (0,62 mL) foi refluxada por cerca de meia hora. O condensador foi, então, removido para permitir a evaporação da mistura líquida. A temperatura da mistura reacional alcançou cerca de 200 °C. Após a mistura reacional ser refluxada de um dia para outro, ela foi resfriada, diluída com água e extraída com éter. A solução de éter combinada foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia de coluna.

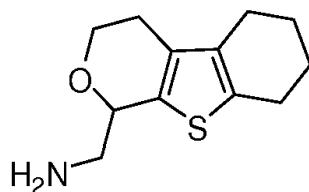
(c) Síntese de 3-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno

[0363] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral T.

(d) Síntese de 2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)etanol

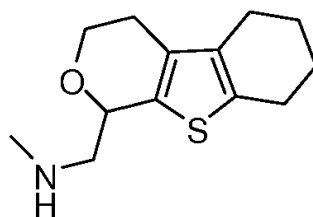
[0364] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral P.

(e) Síntese de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno[2,3-c]piran-7-il)amina



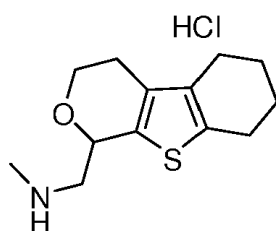
[0365] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral B.

(f) Síntese de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno[2,3-c]piran-7-il)metanamina



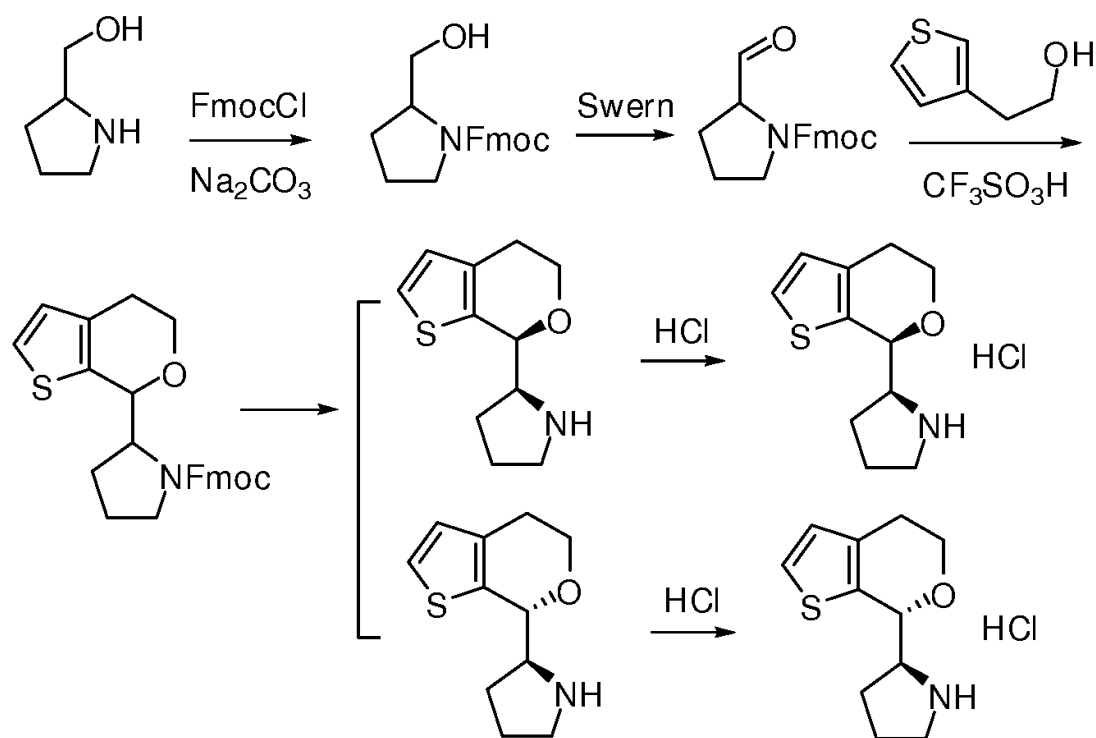
[0366] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O(g, h).

(g) Síntese de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno[2,3-c]piran-7-il)metanamina

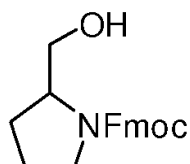


[0367] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(e).

29. Procedimento Geral CC

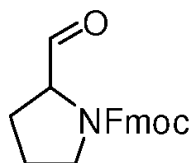


(a) Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato



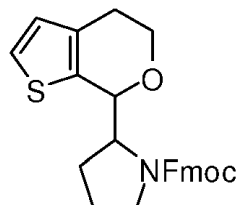
[0368] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O usando pirrolidin-2-ilmetanol como material de partida.

(b) Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil2-formilpirrolidina-1-carboxilato



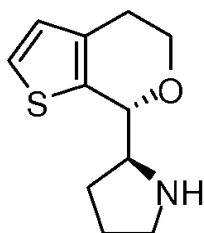
[0369] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(c) *Síntese de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-((R)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina-I-carboxilato*



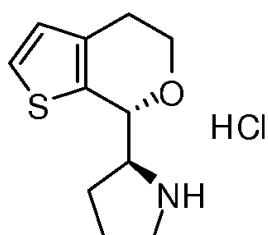
[0370] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral B. Produtos diastereoméricos foram separados, nesta etapa, por RP-HPLC.

(d) *Síntese de (S)-2-((R)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina*



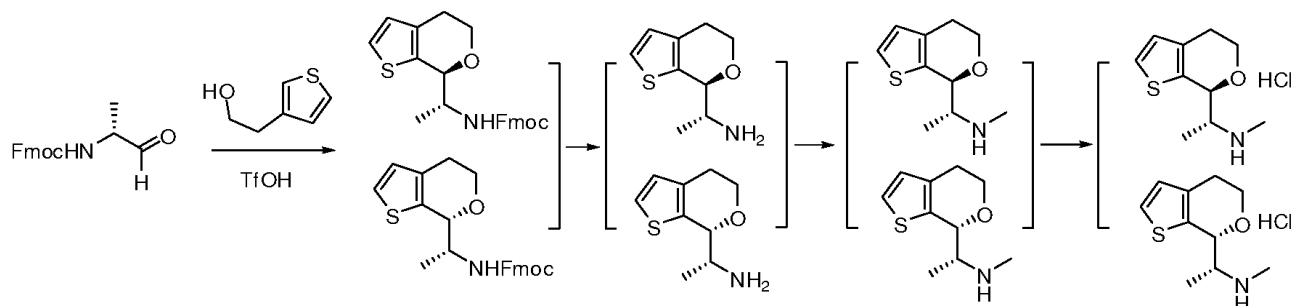
[0371] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(d).

(e) *Síntese do sal de HCl de (S)-2-((R)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina*

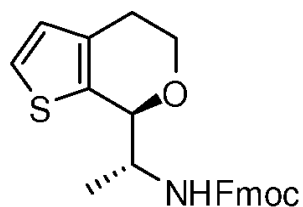


[0372] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N(d).

30. Procedimento Geral DD

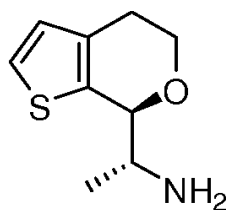


(a) (9H-fluoren-9-yl)metil (R)-1-((S)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-yl)etilcarbamato



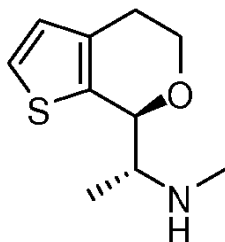
[0373] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(b) (R)-1-((S)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-yl)etanamina



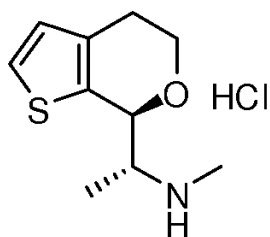
[0374] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(c) Síntese de (R)-1-((S)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metiletanamina



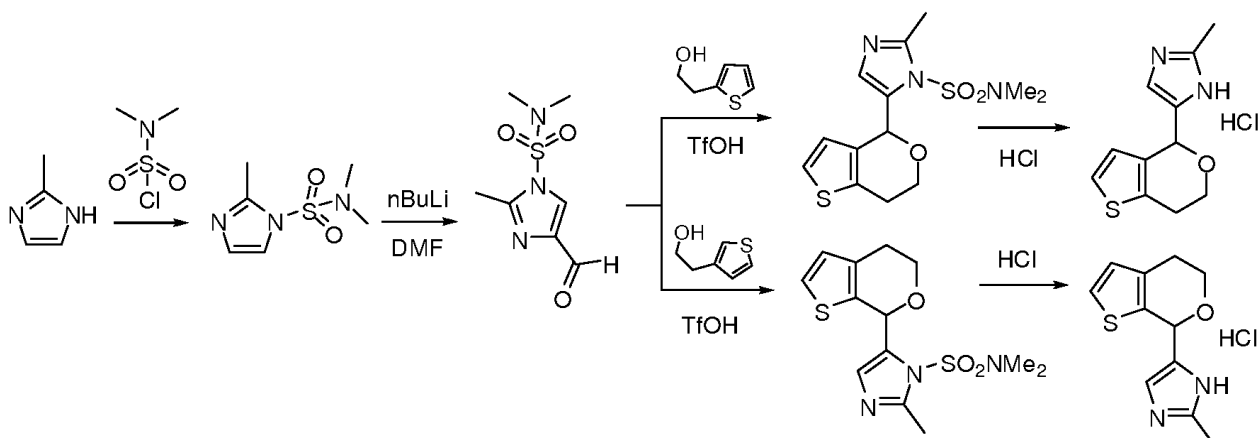
[0375] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(d) Síntese do sal de HCl de (R)-1-((S)-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metiletanamina

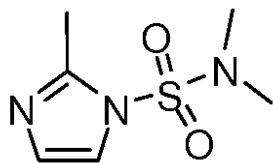


[0376] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

31. Procedimento Geral EE

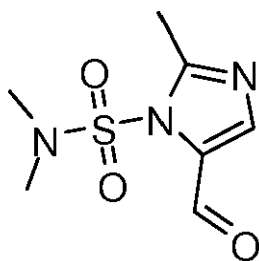


(a) Síntese de *N,N*,2-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida



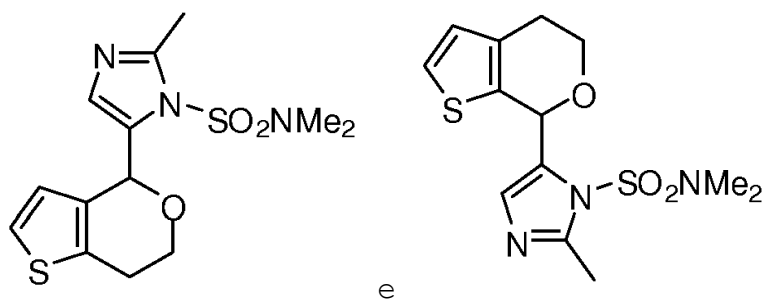
[0377] O composto do título foi sintetizado de acordo com *J. Org. Chem*, 1989,54, 1256.

(b) Síntese de 5-formil-*N,N*,2-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida



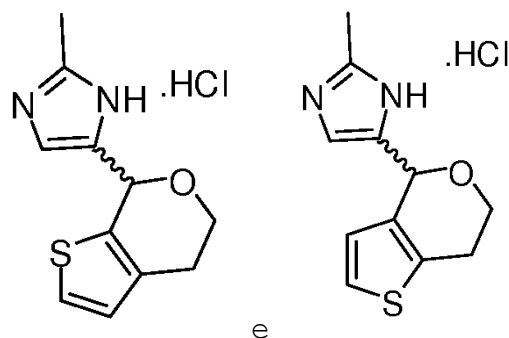
[0378] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Y.

(c) Síntese de 5-(6,7-diidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piran-4-il)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida e 5-(5,7-diidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-7-il)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida



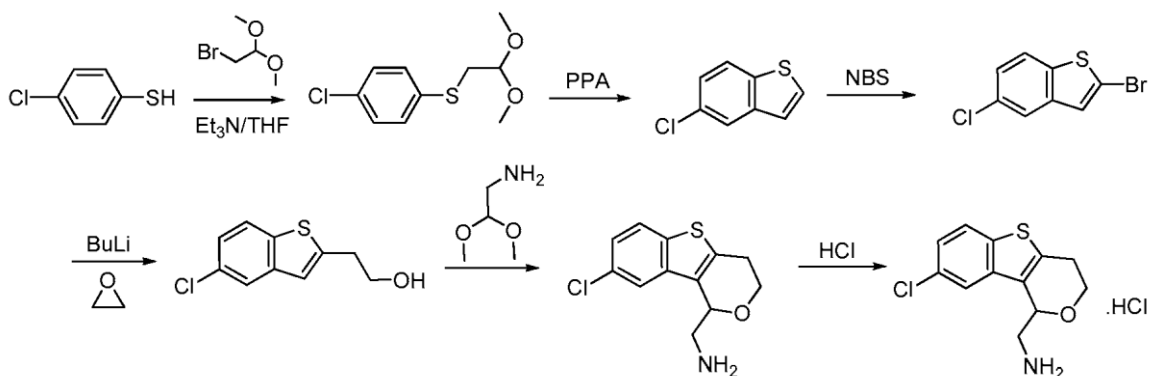
[0379] O composto do título foi sintetizado de acordo com os Procedimentos Gerais A e B.

(d) Síntese do sal de HCl de 5-(6,7-diidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida e 5-(5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

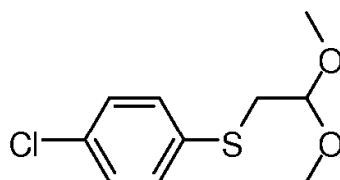


[0380] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral J(e).

32. Procedimento Geral FF



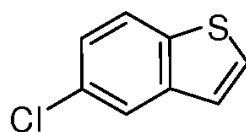
(a) Síntese de (4-clorofenil)(2,2-dimetoxietil)sulfano



[0381] A uma solução de 4-clorobenzenotiol (13 mmol) e Et₃N (1,4 g, 13 mmol) em THF (25 mL) a temperatura ambiente foi adicionado 2-bromo-1,1-dimetoxietano (2,36 g, 13 mmol) em THF (5 mL). Após agitação a temperatura ambiente por 30 minutos, a

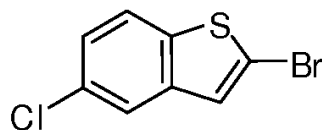
mistura reacional foi vertida em água (200 mL) e extraída com éter dietílico (3 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título.

(b) Síntese de 5-clorobenzo[b]tiofeno



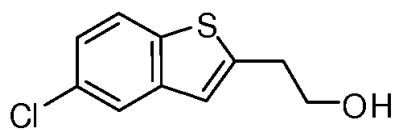
[0382] O composto do título was synthesized na presença de PPA de acordo com o Procedimento Geral Q(e).

(c) Síntese de 2-bromo-5-clorobenzo[b]tiofeno



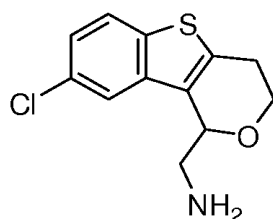
[0383] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

(d) Síntese de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanol



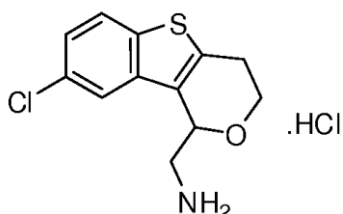
[0384] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A(a).

(e) Síntese de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen[3,2-c]piran-4-il)metanamina



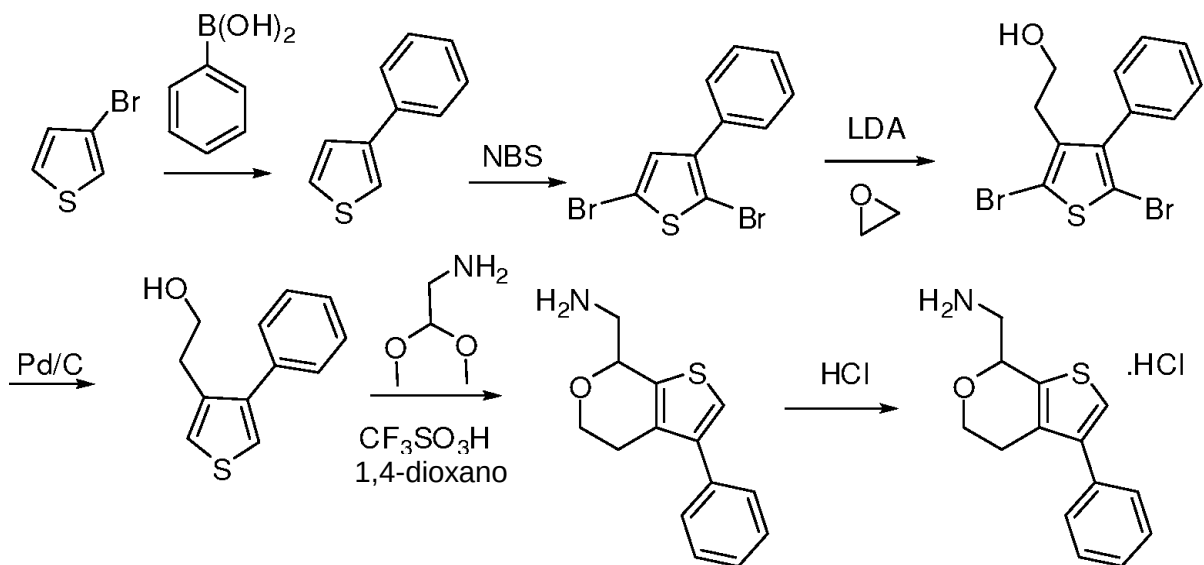
[0385] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A(b).

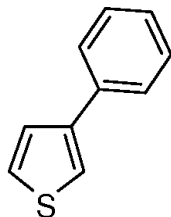
(f) Síntese do sal de HCl de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen[3,2-c]piran-4-il)metanamina



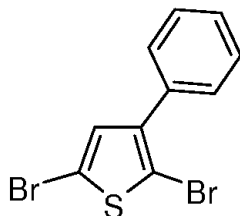
[0386] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

33. Procedimento Geral GG

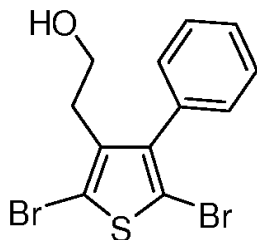


(a) Síntese de 3-feniltiofeno

[0387] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral U.

(b) Síntese de 2,5-dibromo-3-feniltiofeno

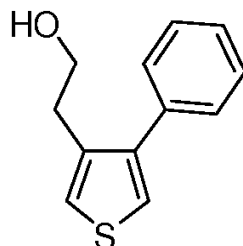
[0388] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

(c) Síntese de 2,5-dibromo-3-etil-4-feniltiofeno

[0389] A uma solução de 2,5-dibromo-3-feniltiofeno (2,54 g, 8,0 mmol) em THF seco (30 mL) a -65 °C foi adicionado LDA (8,8 mmol) gota a gota. Após agitação por 30 min a -65 °C, oxirano (20,0 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 h. A mistura reacional foi, então, aquecida a temperatura ambiente e água foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL), lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro.

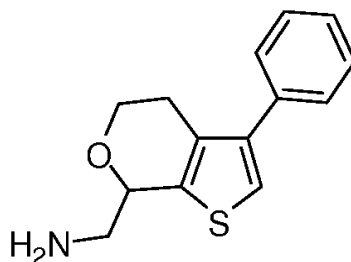
Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título.

(d) Síntese de 2-(4-feniltiofen-3-il)etanol



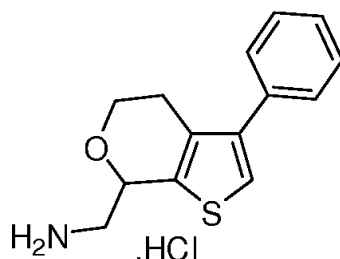
[0390] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V.

(e) Síntese de N-metil-1-(3-fenil-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metanamina



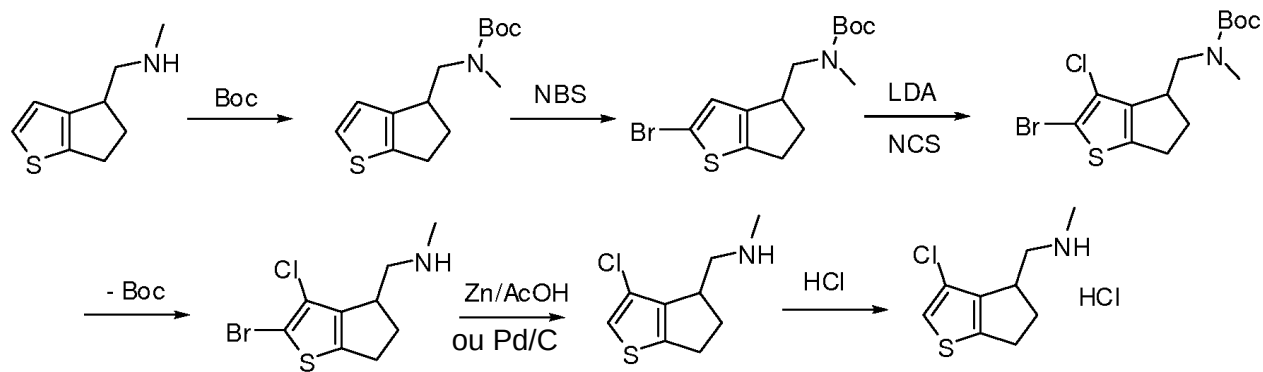
[0391] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral B.

(f) Síntese do sal de HCl de N-metil-1-(3-fenil-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metanamina

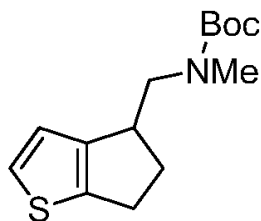


[0392] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

34. Procedimento Geral HH

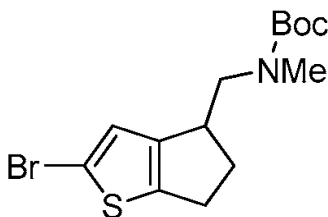


(a) Síntese de *tert*-butil (5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil (metil) carbamato



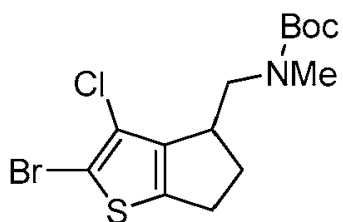
[0393] O composto do título foi protegido com Boc a partir de uma amina secundária apropriada, de acordo com o Procedimento Geral M.

(b) Síntese de *tert*-butil (2-bromo-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil (metil) carbamato



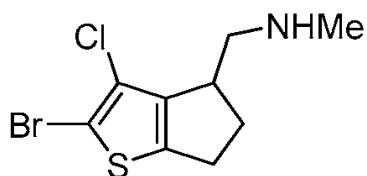
[0394] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V.

(c) Síntese de *tert*-butil (2-bromo-3-cloro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil (metil) carbamato



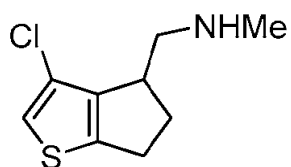
[0395] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V.

(d) Síntese de 1-(2-bromo-3-cloro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b] tiofen-4-il)-N-metilmetanamina



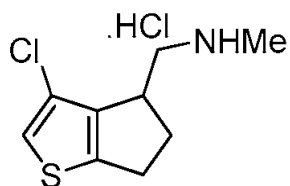
[0396] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral J.

(e) Síntese de 1-(3-cloro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmetanamina



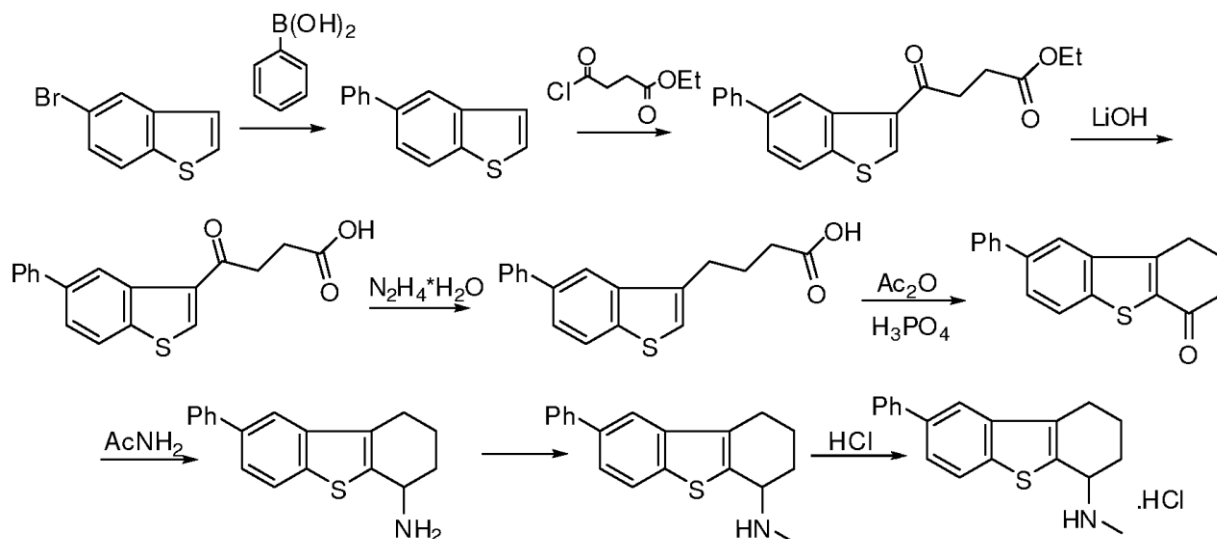
[0397] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V.

(f) Síntese do sal de HCl de 1-(3-cloro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmetanamina

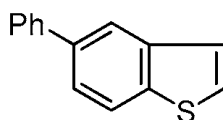


[0398] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

35. Procedimento Geral II

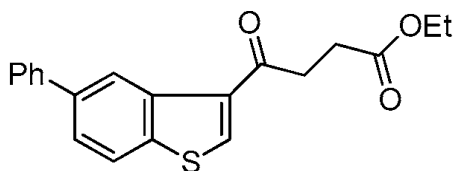


(a) Síntese de 5-fenilbenzo[b]tiofeno



[0399] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S(c).

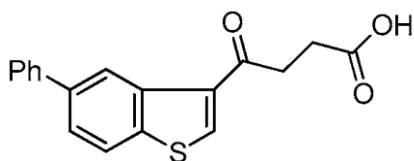
(b) Síntese de etil 4-oxo-4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanoato



[0400] A uma solução de 5-fenilbenzo[b]tiofeno (1,05 g, 5,0 mmol, 1 eq) em DCM (100 mL) a 0 °C foi adicionado etil 4-cloro-4-oxobutanoato (0,9 g, 21,4 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 30 minutos. SnCl₄ (2,3 mL, 6,0 mmol, 1,2 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente de

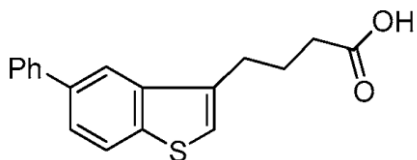
um dia para outro. A mistura reacional imersa em uma solução aquosa de HCl (50 mL, 3 M) e extraída com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o composto do título.

(c) *Síntese de ácido 4-oxo-4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanóico*



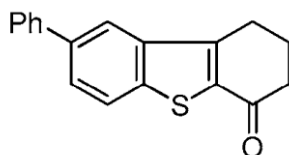
[0401] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral Q.

(d) *Síntese de ácido 4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanóico*



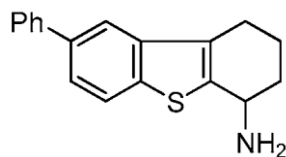
[0402] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral BB.

(e) *Síntese de 8-fenil-2,3-diidrodibenzo[b,d]tiofen-4(1H)-ona*



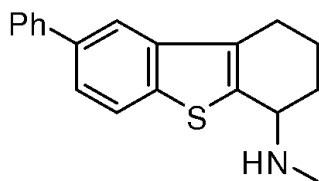
[0403] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral BB.

(f) Síntese de 8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina



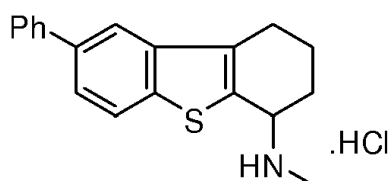
[0404] A uma solução de 8-fenil-2,3-diidrodibenzo[b,d]tiofen-4(1H)-ona (0,28 g, 1,0 mmol, 1 eq), acetato de amônio (0,77 g, 10 eq) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaBH₃CN (160 mg, 2,5 eq) em uma porção. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C e agitada a 20 h, o solvente foi removido, em seguida, ela foi diluída com NaHCO₃ saturado e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado com cromatografia de gel de sílica para gerar o composto do título (64 mg, 23%).

(g) Síntese de N-metil-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina



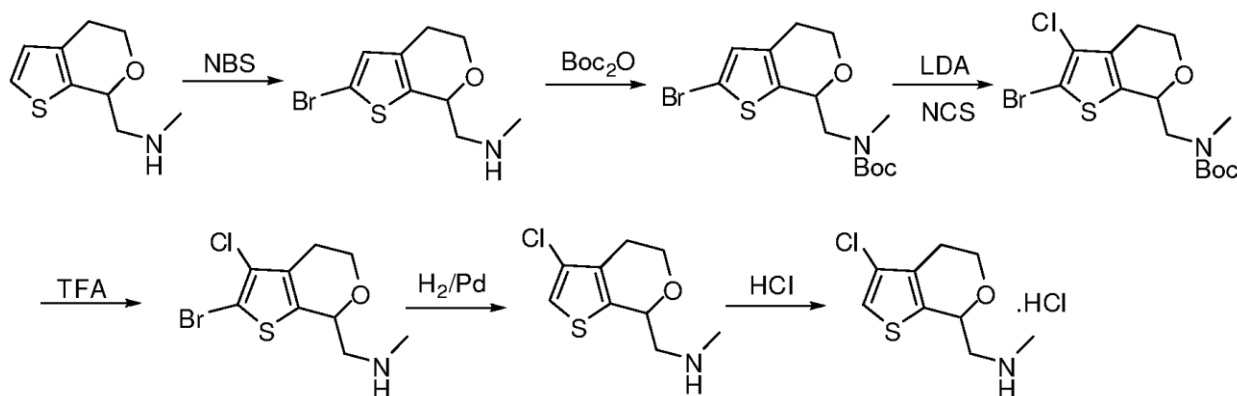
[0405] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral O.

(h) Síntese do sal de HCl de N-metil-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina

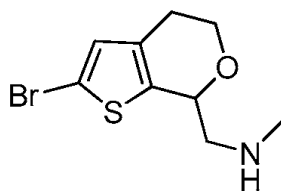


[0406] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

36. Procedimento Geral JJ

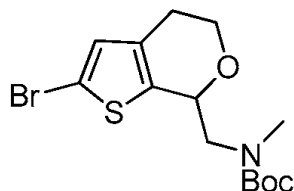


(a) Síntese de 1-(2-bromo-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina



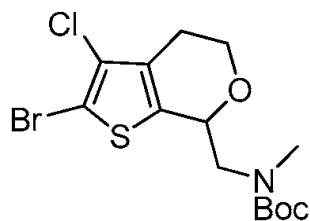
[0407] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral S.

(b) Síntese de terc-butil (2-bromo-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metil(metil)carbamato



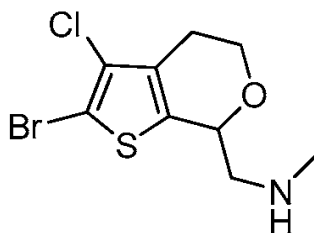
[0408] O composto do título foi protegido com Boc, de acordo com o Procedimento Geral M.

(c) *Síntese de terc-butil (2-bromo-3-cloro-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metil (metil) carbamato*



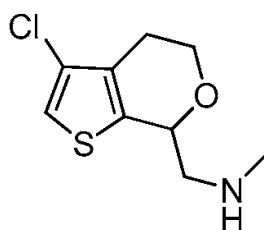
[0409] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral HH.

(d) *Síntese de 1-(2-bromo-3-cloro-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina*



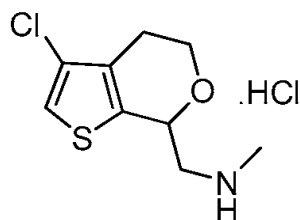
[0410] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral J(e).

(e) *Síntese de 1-(3-cloro-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina*



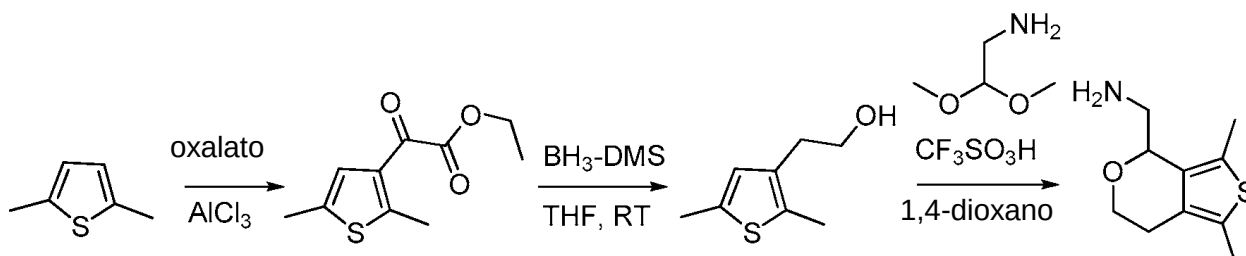
[0411] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral V(e).

(f) *Síntese do sal de HCl de 1-(3-cloro-5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina*

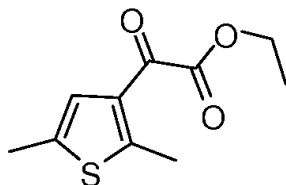


[0412] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral N.

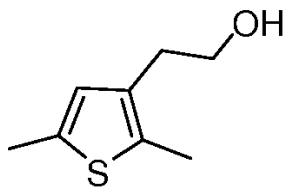
37. *Procedimento Geral KK*



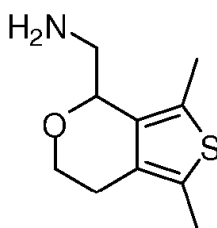
(a) *Síntese de etil 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-2-oxoacetato*



[0413] A uma solução de AlCl_3 (29,5 g, 221 mmol) em CH_2Cl_2 (150 mL) foi adicionado 2,5-dimetil tiofeno (6.2 g, 55 mmol) seguido de etil 2-cloro-2-oxoacetato (15,1 g, 110 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 12 h, tempo no qual a mistura reacional foi filtrada, diluída cuidadosamente com H_2O e extraída com EtOAc. A remoção de compostos voláteis gerou, basicamente, material bruto puro, o qual foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

(b) Síntese de 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)etanol

[0414] Etil 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-2-oxoacetato foi reduzido a temperatura ambiente usando excesso de $\text{BH}_3\text{-DMS}$ em THF por 18 h. Protocolos de procedimento e purificação por cromatografia de coluna em sílica padrão geraram o produto álcool desejado.

(c) Síntese de (1,3-dimetil-6,7-diidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina

[0415] O composto do título foi sintetizado de acordo com o Procedimento Geral D.

B. Procedimento Geral SQ (Separação quiral)

[0416] A separação quiral de fase normal dos compostos racêmicos aqui descritos foi realizada usando colunas da Chiral Technologies AS, AD, OJ e OD e o sistema de solventes especificado.

[0417] As seguintes abreviações foram usadas:

IHD 5 = 5% isopropanol/95% hexanos/0,1 % dietilamina;

IHD 10 = 10% isopropanol/90% hexanos/0,1 % dietil amina;

MEHD 5 = 2,5% metanol/2,5% etanol/95% hexanos/0,1 % dietilamina; e

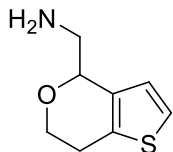
MEHD 2,5 = 1,25% etanol/1,25% metanol/97,5% hexanos/0,1 % dietilamina.

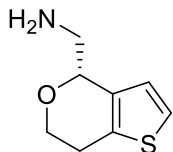
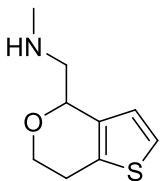
[0418] O Enantiômero de Movimento Mais Rápido (FME, sigla em inglês) foi o enantiômero eluido mais rapidamente e o Enantiômero de Movimento Mais Lento (SME) foi o enantiômero eluido mais devagar. Quando as aminas primárias ou secundárias livres descritas aqui não foram separadas por cromatografia de coluna, elas eram protegidas com NBOC ou N-TROC usando métodos padrão e, então, separadas por cromatografia de coluna, o que tipicamente aprimorou a separação. Seguindo a separação das aminas protegidas, os grupos protetores foram removidos usando métodos padrão (por exemplo, RCI para BOC, pó de Zn/NH₄Cl para TROC).

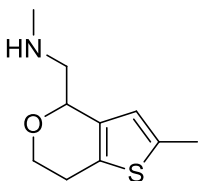
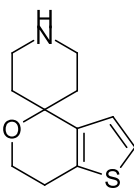
[0419] Uma separação quiral por CFS (cromatografia fluido CO₂ supercrítico) foi realizada usando a coluna específica e os fluxos totais do co-solvente e CO₂ ficaram entre 60 e 80 g/minuto.

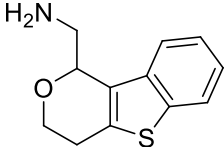
C. Compostos

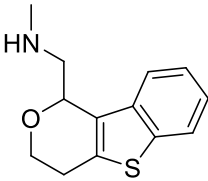
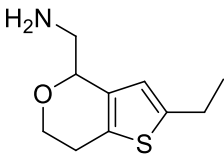
[0420] Os seguintes compostos foram preparados usando os Procedimentos Gerais acima.

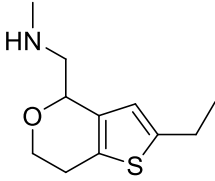
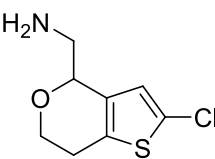
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
1		HCl	A	^1H NMR (CD_3OD): 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 9,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).
2		HCl	SC; Deriv BOC do composto 1 foi o FME com OD e IHD 5	^1H NMR (CD_3OD): 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 9,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

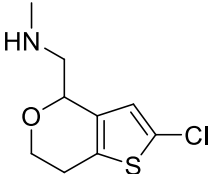
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
3		HCl	SC;Deriv BOC do composto 1 foi o SME com OD e IHD 5	¹ H NMR (CD ₃ OD): 7,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,46 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 9,5, 11,5 Hz, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H). CL-EM (método de 6 min): 0,24 minuto, M ⁺ 184 @ 0,26 min.; ¹ H NMR (CD ₃ OD): 7,30 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 2,57, 8,80 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,74 (s, 3H).
4		HCl	A	

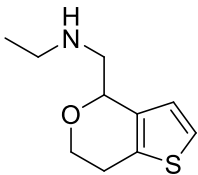
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
5		HCl	A	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 6,54 (s, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,80 (td, J = 3,5, 10,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).
6		HCl	A	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,22 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 3,40-3,25 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H).

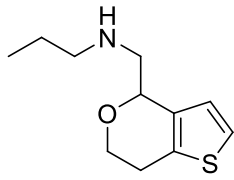
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
7		HCl	A	CL-EM (método de 3,0 min): 0,98 minuto, M⁺ 220 ; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H) , 7,40 (td, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 13,2, 2,0 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,00 (m, 2H) .

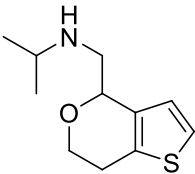
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
8		HCl	A	CL-EM (método de 3,0 min): 1,00 minuto, M ⁺ 234 ; ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 13,2, 2,0 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).
9		HCl	A	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,22 (br s, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,85-4,83 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,91-2,67 (m, 5H), 1,22-1,18 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

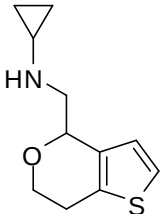
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
10		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 9,07 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,94-4,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,46-3,42 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,24-1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).
11		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6 + D_2O): δ 7,02 (s, 1H), 4,81-4,78 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,35-3,29 (dd, $J_1 = 2,9$ Hz, $J_2 = 13,3$ Hz, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H).

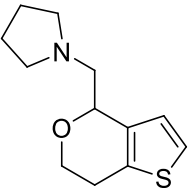
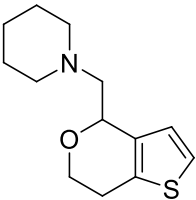
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
12		HCl	A	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9,26 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,98- 4,94 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 9,2 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,47-3,36 (d, <i>J</i> = 29,1 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).

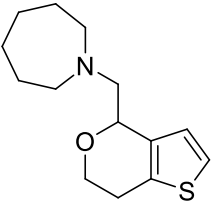
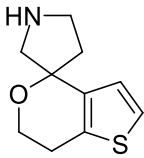
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
13		HCl	F	CG-EM m/z 139 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 5,03-5,00 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,52-3,48 (d, J = 12,43 Hz, 1H), 3,13-2,72 (m, 5H), 1,25-1,20 (t, J = 7,26 Hz, 3H).

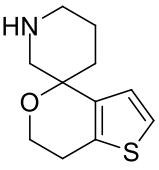
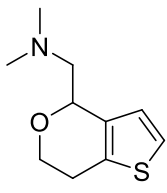
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
14		BL	F	CG-EM m/z 211 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,12-7,11 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,79-6,78 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,85-4,82 (dd, J₁ = 2,04 Hz, J₂ = 8,82 Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 0,97-0,92 (t, J = 14,80 Hz, 3H).

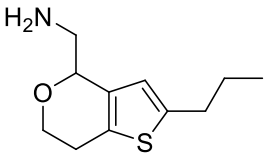
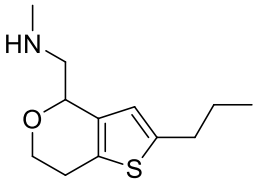
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
15		BL	F	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,12-7,10 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 6,79- 6,78 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 4,82-4,79 (dd, J ₁ = 2,34 Hz, J ₂ = 9,18 Hz, 1H), 4,25- 4,19 (m, 1H), 3,83- 3,75 (m, 1H), 3,08- 2,99 (m, 2H), 2,87- 2,73 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) .

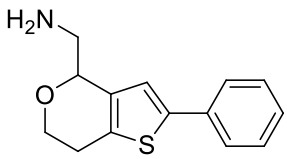
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
16		HCl	F	CG-EM m/z 209 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>⁶): δ 9,35 (br s, 1H), 9,03 (br s, 9,03, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 5,08- 5,05 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,62-3,58 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 3,22-3,14 (t, J = 11,65 Hz, 1H), 2,96- 2,72 (m, 3H), 0,99- 0,82 (m, 2H), 0,79- 0,72 (m, 2H).

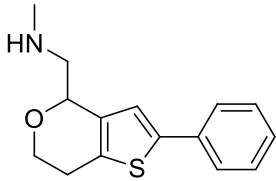
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
17		BL	F	CG-EM m/z 223 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,10-7,08 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 6,86-6,84 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 4H). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,10-7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H).
18		BL	F	

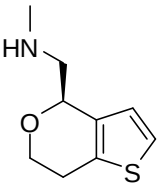
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
19		BL	F	CG-EM m/z 251 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 7,28-7,27 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 7,03-7,02 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 4,68-4,64 (t, J = 5,82 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 2,83-2,64 (m, 8H), 1,55 (s, 8H). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,26 (d, J = 5,1, Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 3H), 3,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (brs, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H).
20		HCl	A	

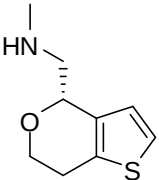
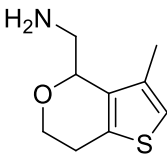
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
21		HCl	A	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,33-3,21 (m, 3H), 3,08 (apt, J = 2,8 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H).
22		formato	A	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,14 (apd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,85 (dr, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,04-2,77 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

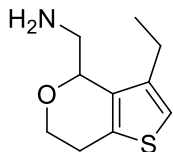
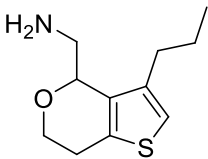
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
23		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 8,18 (br s, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,84-4,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,95-2,66 (m, 5H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,04-0,92 (t, J = 7,32 Hz, 3H).
24		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 9,11 (br s, 1H), 9,69 (br, s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,95-4,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,66-1,53 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 3H).

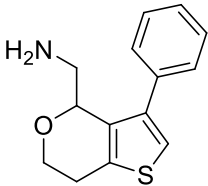
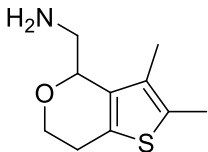
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
25		HCl	A	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ⁶ + D ₂ O): δ 7,59-7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43-7,38 (t, 3H), 7,32-7,27 (t, 1H), 4,90-4,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,45-3,40 (dd, J ₁ = 2,8 Hz, J ₂ = 13,3 Hz, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H).

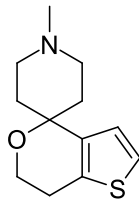
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
26		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 9,01 (br s, 1H), 8,69 (br, s, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45- 7,38 (m, 3H), 7,33- 7,28 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 5,03-5,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22- 4,09 (m, 1H), 3,86- 3,78 (m, 1H), 3,59- 3,52 (m, 1H), 3,29- 3,17 (m, 1H), 2,93- 2,79 (m, 2H), 2,53- 2,48 (t, J = 5,31 Hz, 3H) .

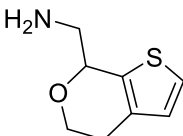
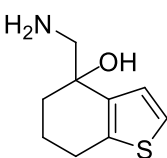
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
27		HCl	SC; FME de Separação por CFS do Composto 4 protegido com BOC, usando isocrático a 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH:H exanos (1% isopropilamina))] em CO₂ em uma LUX-2 5 µ in e fluxo de 60 g/min	CL-EM (método de 6 min sobre instrumento lab 209): 0,24 minuto, M⁺ 184 @ 0,26 min.; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 2,57, 8,80 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,74 (s, 3H).

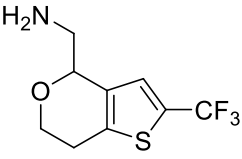
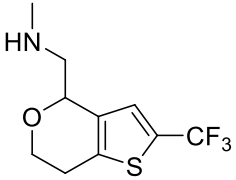
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
28		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 4 protegido por BOC, usando isocrático 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH:H exanos (1% isopropilamina))] em CO ₂ em uma LUX-2 5 µ in e fluxo de 60 g/min	CL-EM (6 min method): 0,24 minuto, M ⁺ 184 @ 0,26 min.; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,30 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 2,57, 8,80 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,74 (s, 3H). ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,14 (br s, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,11-3,08 (t, J = 10,66 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,13-2,12 (d, J = 0,8 Hz, 3H).
29		HCl	A	

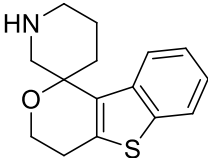
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
30		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 8,06 (br s, 3H), 7,02 (s, 1H), 4,97- 4,93 (dd, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,21-1,17 (t, $J =$ 7,41 Hz, 3H).
31		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6): δ 7,96 (br s, 3H), 7,02 (s, 1H), 4,92- 4,90 (d, $J = 6,75$ Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,09-3,08 (d, J = 3,96 Hz, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,43-2,38 (t, $J =$ 6,84 Hz, 2H), 1,70- 1,54 (m, 2H), 0,97- 0,92 (t, $J = 7,31$ Hz, 3H).

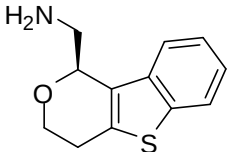
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
32		HCl	A	^1H NMR (DMSO- d^6 + D ₂ O): δ 7,46-7,35 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 5,27-5,24 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 4,05- 3,98 (m, 1H), 3,88- 3,82 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,47-2,46 (d, J = 2,85 Hz, 1H). CG-EM m/z 197 (M ⁺); ^1H NMR (D ₂ O): δ 4,95- 4,91 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,30-3,28 (d, J = 5,01 Hz, 2H), 2,76-2,72 (t, J = 5,33 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).
33		HCl	A	

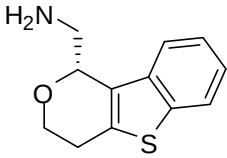
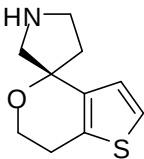
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
34		HCl	A	CL-EM (6 min method): 0,48 minuto, M^+ 184 @ 0,48 min.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,33-3,00 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,23 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,39 (brs, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,17-1,18 (m, 4H).
35		HCl	A	

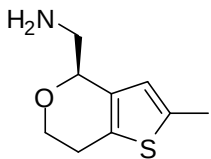
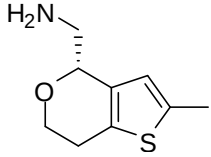
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
36		HCl	B	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H).
37		formato	E	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 4H).

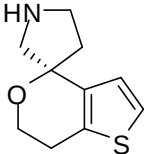
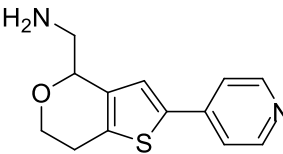
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
38		HCl	L	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,44 (s, 1H), 4,96- 4,92 (m, 1H), 4,32- 4,28 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H) .
39		HCl	L	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,42 (s, 1H), 5,00- 4,98 (m, 1H), 4,32- 4,28 (m, 1H), 3,84 (t, J = 13,0, 1H), 3,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,74 (s, 3H) .

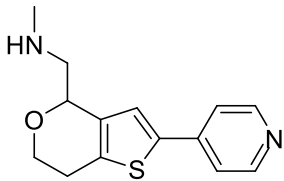
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
40		HCl	A	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 1,5, 5,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,00 (dt, J = 1,5, 5,5 Hz, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,27 (tq, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 2,0, 14,0 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

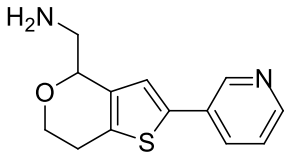
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
41		HCl	SC: FME da separação do Composto 7, sobre AD com IHD 10	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 5,29- 5,25 (m, 1H), 4,28- 4,22 (m, 1H), 3,96- 3,90 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 1,5, 13,5 Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 2H) .

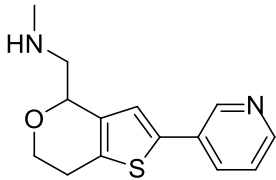
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
42		HCl	SC: SME da separação do Composto 7, sobre AD com IHD 10	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40 (dt, J $= 1,0, 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 1,0,$ 7,5 Hz, 1H), 5,29- 5,25 (m, 1H), 4,28- 4,22 (m, 1H), 3,96- 3,90 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 1,5, 13,5$ Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 2H).
43		HCl	SC; FME of Composto 20 sobre AD com MEHD 5	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,26 (d, $J = 5,1$, Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 3H), 3,38 (d, J $= 6,8$ Hz, 1H), 2,89 (brs, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H).

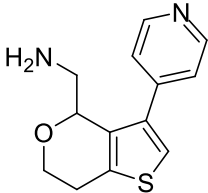
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
44		HCl	SC: FME do deriv. N- Troc sobre OD com IHD 5	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,53 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 2,93, 13,2 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 8,06, 13,2 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H) .
45		HCl	SC: SME do deriv N- Troc sobre OD com IHD 5	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,53 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 2,93, 13,2 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 8,06, 13,2 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H) .

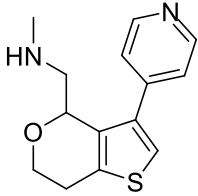
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
46		HCl	SC; SME do Composto 20 sobre AD com MEHD 5	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,26 (d, $J = 5,1$, Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 3H), 3,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (brs, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H) . CL-EM m/z 247,2 (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d^6$): δ 8,83-8,81 (d, $J = 6,78$ Hz, 2H), 8,38 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,17-8,14 (d, $J = 6,78$ Hz, 2H), 5,02-5,00 (d, $J =$ 7,65 Hz, 1H), 4,23- 4,17 (m, 1H), 3,94- 3,78 (m, 1H), 3,47- 3,46 (m, 1H), 3,11- 2,90 (m, 3H) .
47		HCl	J	

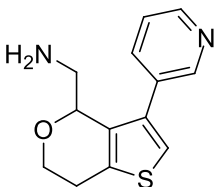
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
48		HCl	J	CL-EM m/z 261,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 9,61 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,84-8,82 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,13 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 5,16-5,13 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,30- 4,17 (m, 1H), 3,88- 3,80 (m, 1H), 3,59- 3,53 (m, 1H), 3,27- 3,16 (m, 1H), 3,08- 2,88 (m, 2H), 2,61- 2,58 (t, J = 5,19 Hz, 3H) .

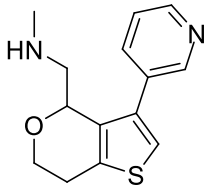
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
49		HCl	J	CL-EM m/z 247,2 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 9,11 (br s, 1H), 8,98-8,95 (d, J = 4,83 Hz, 1H), 8,51-8,48 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 8,35 (br s, 3H), 7,94- 7,86 (m, 2H), 4,99- 4,97 (d, J = 7,74 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 3H) .

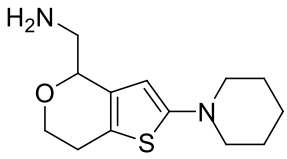
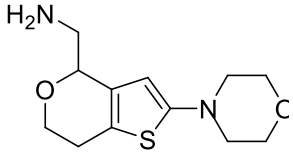
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
50		HCl	J	CL-EM m/z 261,2 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 9,37 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67- 8,65 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 8,38-8,36 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 5,10-5,08 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,23- 4,16 (m, 1H), 3,87- 3,79 (m, 1H), 3,55- 3,48 (m, 1H), 3,26- 3,17 (m, 1H), 3,03- 2,85 (m, 2H), 2,61- 2,58 (t, J = 5,31 Hz, 3H) .

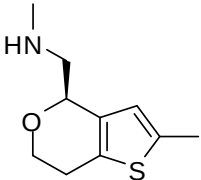
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
51		HCl	I	CL-EM m/z 247,2 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 8,87-8,85 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 8,22 (br s, 3H), 8,09-8,07 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 5,62-5,60 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H).

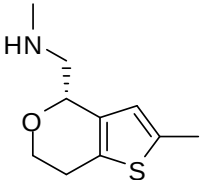
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
52		HCl	I	CL-EM m/z 261,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 9,72 (br s, 1H), 8,88-8,86 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 8,69 (br s, 1H), 8,17- 8,15 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 5,77-5,73 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 4,14- 4,04 (m, 1H), 3,94- 3,87 (m, 1H), 3,06- 2,94 (m, 3H), 2,66- 2,60 (m, 1H), 2,42- 2,41 (t, J = 5,28 Hz, 3H).

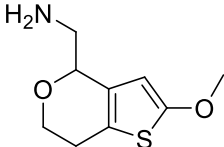
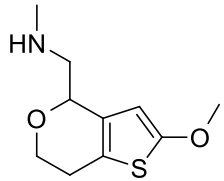
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
53		HCl	I	CL-EM m/z 247,2 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 8,97-8,96 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,84-8,83 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 8,54- 8,51 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 8,17 (s, 3H), 8,07-7,95 (dd, J₁ = 5,49 Hz, J₂ = 8,01 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,50-5,47 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H).

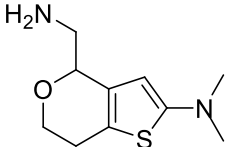
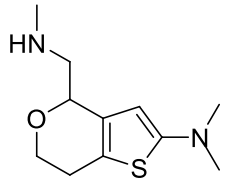
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
54		HCl	I	CL-EM m/z 261,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 9,26 (br s, 1H), 8,90-8,89 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 8,79-8,77 (dd, J₁ = 1,22 Hz, J₂ = 5,27 Hz, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,39-8,36 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,87- 7,83 (dd, J₁ = 5,43 Hz, J₂ = 7,83 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,59-5,56 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 4,13- 4,08 (m, 1H), 3,94- 3,85 (m, 1H), 3,05- 2,93 (m, 3H), 2,65- 2,60 (m, 1H), 2,39- 2,35 (t, J = 5,28 Hz, 3H).

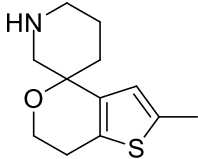
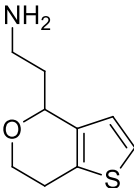
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
55		HCl	H	CL-EM m/z 253,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>⁶ + D₂O): δ 4,69-4,67 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,28-3,22 (dd, J₁ = 2,52 Hz, J₂ = 13,30 Hz, 1H), 2,99-2,90 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,56 (s, 5H), 1,47-1,46 (m, 2H).
56		HCl	H	CL-EM m/z 277,3 (M+ Na⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>⁶): δ 8,01 (s, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,74-4,72 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 5H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 5H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H).

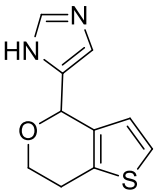
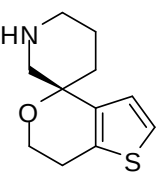
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
57		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 5, usando isocrático 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% isopropilam ina))] em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H e fluxo de 60 g/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,54 (s, 1H), 4,91- 4,85 (m, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,80 (td, J = 3,5, 10,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93- 2,88 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

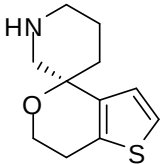
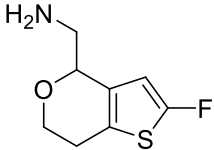
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
58		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 5, usando isocrático 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% isopropilam ina))] em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H e fluxo de 60 g/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,54 (s, 1H), 4,91- 4,85 (m, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,80 (td, J = 3,5, 10,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93- 2,88 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

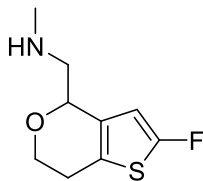
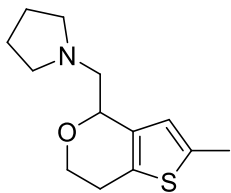
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
59		HCl	H	CL-EM m/z 200,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 8,11 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 4,76- 4,73 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H) .
60		HCl	H	CL-EM m/z 214,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d⁶): δ 9,09 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,87-4,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15- 4,08 (m, 1H), 3,80- 3,73 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 4H) .

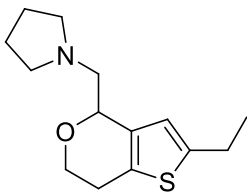
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
61		HCl	H	CL-EM m/z 213,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶ + D ₂ O): δ 5,74 (s, 1H), 4,71-4,68 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,71- 2,67 (m, 1H), 2,59- 2,58 (m, 1H).
62		HCl	H	CL-EM m/z 227,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 9,11 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,87-4,83 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,13- 4,07 (m, 1H), 3,78- 3,72 (m, 1H), 3,43- 3,39 (m, 1H), 3,16- 3,06 (m, 1H), 2,79- 2,71 (m, 7H), 2,58- 2,55 (m, 4H).

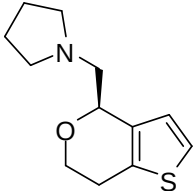
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
63		HCl	A	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,59 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,33-3,24 (m, 3H), 3,05 (dt, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,16- 2,08 (m, 1H), 2,00- 1,88 (m, 2H), 1,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H). CL-EM m/z 184,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ₆): δ 8,04 (s, 3H), 7,36-7,34 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,85- 6,84 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 4,76-4,74 (d, J = 7,38 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H).
64		HCl	A	¹ H NMR (DMSO- d ₆): δ 8,04 (s, 3H), 7,36-7,34 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,85- 6,84 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 4,76-4,74 (d, J = 7,38 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H).

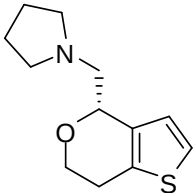
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
65		HCl	A	CL-EM m/z 207,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 14,65 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 6,74-6,72 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H) . ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,33- 3,21 (m, 3H), 3,08 (apt, J = 2,8 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H) .
66		HCl	SC; FME de separação do Composto 21 sobre OJ com 2,5% MEHD	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,33- 3,21 (m, 3H), 3,08 (apt, J = 2,8 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H) .

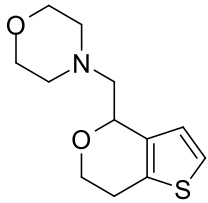
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
67		HCl	SC; SME de separação do Composto 21 sobre OJ com 2,5% MEHD	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,26 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,33- 3,21 (m, 3H), 3,08 (apt, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H).
68		HCl	G	^1H NMR (CD_3OD): δ 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J =$ 3,0, 5,5 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,37 (dd, $J = 3,0,$ 13,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 8,0, 13,0$ Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 2,0 16,0 Hz, 1H).

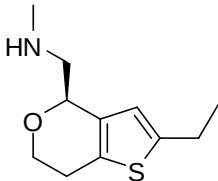
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
69		HCl	G	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 2,5, 13,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H). CL-EM m/z 238,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,57 (s, 1H), 5,03-5,00 (d, J = 9,62 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,89-3,55 (m, 4H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,75-2,70 (d, J = 16,44 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 4H).
70		HCl	F	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,57 (s, 1H), 5,03-5,00 (d, J = 9,62 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,89-3,55 (m, 4H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,75-2,70 (d, J = 16,44 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 4H).

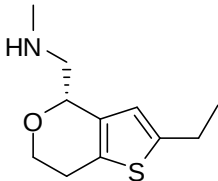
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
71		HCl	F	CL-EM m/z 252,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10,36 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,07- 5,04 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,86-2,68 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,23-1,18 (t, J = 7,49 Hz, 3H).

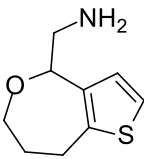
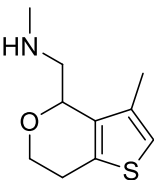
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
72		HCl	SC: FME de separação do Composto 17, sobre OJ com IHD 5	CL-EM (6 min method): broad peak at 0,23-0,67 minuto, M ⁺ 224 @ 0,56 min.; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,28 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,15- 5,12 (m, 1H), 4,30- 4,26 (m, 1H), 3,89- 3,74 (m, 3H), 3,68- 3,63 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 9,90, 12,8 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 4H).

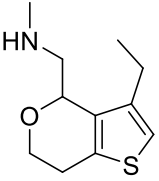
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
73		HCl	SC: SME de separação do Composto 17, sobre OJ com IHD 5	CL-EM (método de 6 min sobre instrumento lab 209): broad peak at 0,23-0,67 minuto, M^+ 224 @ 0,56 min.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,28 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,44 (dd, $J =$ 9,90, 12,8 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 4H) .

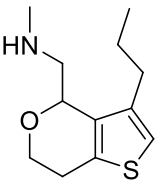
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
74		HCl	F	CL-EM (6 min method): 2,24 minuto, M^+ 240 @ 2,25 min.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,30 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 2,57, 10,3$ Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,75 (dd, $J = 2,93, 13,2$ Hz, 1H), 3,70-3,66 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H).

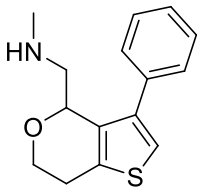
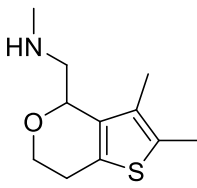
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
75		HCl	SC; FME de Separação por CFS do Composto 10, usando isocrático 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0,5% isopropilam ina))] em CO ₂ sobre a RegisPack 5 μ e fluxo de 80 g/min	CL-EM (método de 6 min): 1,6 min, M ⁺ 212 @ 1,71 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,59 (s, 1H), 4,91 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,84- 3,78 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 2,93, 12,8 Hz, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,79 (q, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

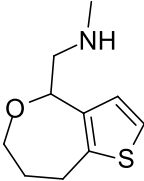
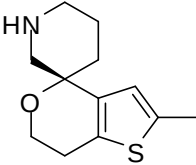
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
76		HCl	SC; SME de Separação por CFS do Composto 10, usando isocrático 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0,5% isopropilam ina))] em CO ₂ sobre a RegisPack 5 μ e fluxo de 80 g/min	CL-EM (método de 6 min): 1,6 min, M ⁺ 212 @ 1,71 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,59 (s, 1H), 4,91 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,84- 3,78 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 2,93, 12,8 Hz, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,79 (q, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

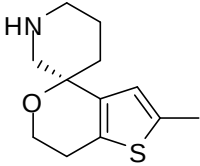
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
77		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 3,5, 10,0 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 5,0, 12,5 Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H). CL-EM m/z 198,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,11 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,05-5,03 (d, J = 6,63 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,61-2,59 (d, J = 1,68 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H).
78		HCl	A	

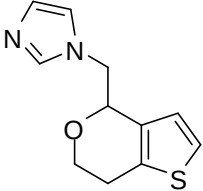
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
79		HCl	A	CL-EM m/z 212,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 9,16 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,07- 5,05 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 2H), 1,22-1,17 (t, J = 7,40 Hz, 3H).

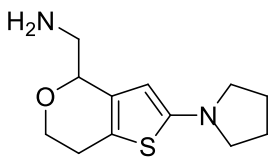
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
80		HCl	A	CL-EM m/z 226,0 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 8,99 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,04-5,01 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,05- 3,97 (m, 1H), 3,87- 3,80 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46-2,40 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,97-0,92 (t, J = 7,31 Hz, 3H).

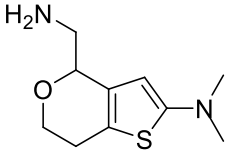
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
81		HCl	A	CL-EM m/z 260,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,55-7,39 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,80-2,75 (dd, J ₁ = 3,3 Hz, J ₂ = 12,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).
82		HCl	A	CL-EM m/z 212,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- d ₆): δ 9,10 (br s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 4,98-4,95 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

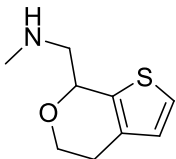
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
83		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 3,0, 10,5 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 4,5, 12,5 Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H).
84		HCl	SC; FME de separação do Composto 63 sobre AS com IHD 10	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,59 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,33-3,24 (m, 3H), 3,05 (dt, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

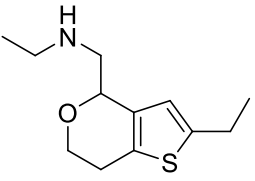
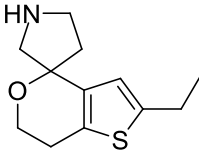
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
85		HCl	SC; SME de separação do Composto 63 sobre AS com IHD 10	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,59 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,33-3,24 (m, 3H), 3,05 (dt, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,16- 2,08 (m, 1H), 2,00- 1,88 (m, 2H), 1,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

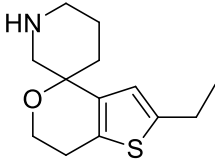
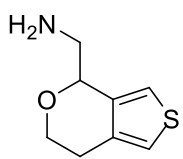
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
86		HCl	F	CL-EM (método de 6 min): 1,85 min, M⁺ 221 @ 1,83 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 2,57, 14,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 6,60, 14,3 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H).

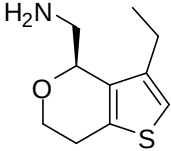
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
87		HCl	H	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 4,64 (dd, J = 3,0, 9,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,87 (td, J = 1,5, 12,0 Hz, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 2,5, 13,0 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,5, 13,0 Hz, 1H), 3,30 (bs, 1H), 2,74 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,29- 2,20 (m, 4H), 1,96- 1,89 (td, J = 5,0, 12,5 Hz, 1H).

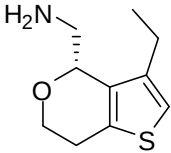
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
88		HCl	H	CL-EM (6 min method): 0,28 minuto, M^+ 213 @ 0,33 min.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 4,61 (dd, $J = 3,0$, 10,0 Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,86 (td, $J = 2,0$, 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,13-2,97 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,92 (td, $J = 4,0$, 13,0 Hz, 1H).

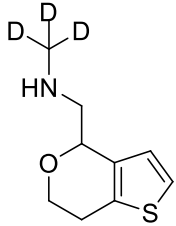
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
89		HCl	B	CL-EM (6 min method): 0,27-0,45 min, M^+ 184 @ 0,38 min; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,36 (d, $J = 4,76$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H).

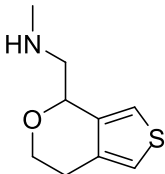
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
90		HCl	F	CL-EM (6 min method): 1,37 min, M ⁺ 226 @ 1,44 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,60 (s, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 2,2, 12,8 Hz, 1H), 3,19-3,09 (m, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,27 (t, 3H).
91		HCl	A	CL-EM m/z 224,3 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 6,75 (s, 1H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,22-1,17 (t, J = 7,52 Hz, 3H).

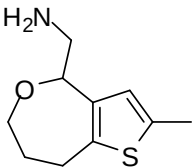
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
92		HCl	A	CL-EM m/z 238,3 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 9,04 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,93- 3,89 (t, J = 5,10 Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 4H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,24-1,19 (t, J = 7,52 Hz, 3H). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,71 (td, J = 4,0, 11,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 2,5, 13,0 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 2,96- 2,87 (m, 1H), 2,81- 2,75 (m, 1H).
93		HCl	D	

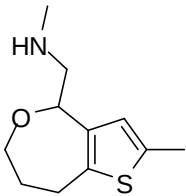
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
94		HCl	SC; FME de separação do Composto 30, sobre coluna AD com MEHD 5	CL-EM (6 min method): 0,49-1,01 min, M ⁺ 198 @ 0,73 min; ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 8,06 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,97-4,93 (dd, J ₁ = 3,5 Hz, J ₂ =9,1 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,21-1,17 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

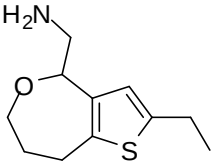
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
95		HCl	SC; SME de separação do Composto 30, sobre coluna AD com MEHD 5	CL-EM (6 min method): 0,49-1,01 min, M ⁺ 198 @ 0,73 min; ¹ H NMR (DMSO- d ⁶): δ 8,06 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,97-4,93 (dd, J ₁ = 3,5 Hz, J ₂ =9,1 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,21-1,17 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

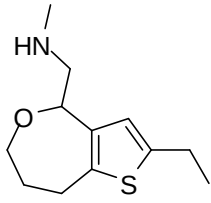
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
96		HCl	K	CL-EM (6 min method): 0,37 min, M^+ 187 @ 0,35 min.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,27 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 8,43, 12,8$ Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H).

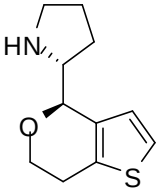
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
97		HCl	D	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,70 (td, J = 4,0, 11,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,936-2,86 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

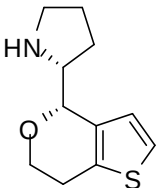
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
98		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,50 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 3,0, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 3,0 ,0,7 Hz, 1H), 3,33- 3,29 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 3,0, 2,5 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 4,0, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 4,0, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 2H).

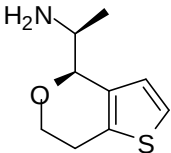
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
99		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,51 (s, 1H), 4,74 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 3,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H) .

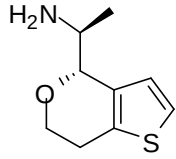
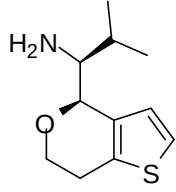
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
100		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,53 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 3,2, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 3,2, 0,7 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 3,2, 2,7 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,74 (q, J = 1,9 Hz, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,24 (t, J = 3H) .

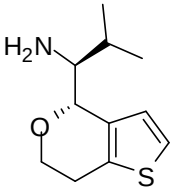
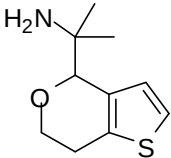
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
101		HCl	C	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,54 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 3,2, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 3,34- 3,28 (m, 1H), 3,02 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,89 (ddd, J = 4,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,74 (q, J = 1,9 Hz, 2H), 1,98- 1,86 (m, 2H), 1,25 (t, J = 1,9 Hz, 3H).

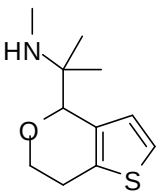
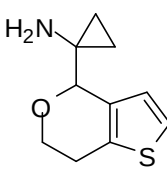
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
102		HCl	N	CL-EM: m/z 210 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,99-6,98 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 5,06-5,05 (d, J = 2,10 Hz, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H) .

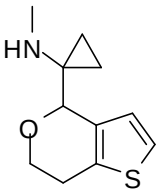
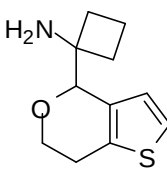
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
103		HCl	N	CL-EM: m/z 210 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 9,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 4,89- 4,88 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,14-1,84 (m, 4H) .

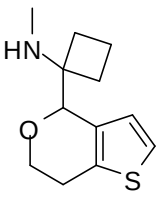
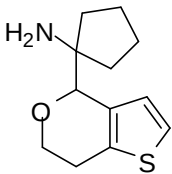
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
104		HCl	N	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 3H), 7,40-7,38 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 6,99-6,98 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,99-4,98 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 4,27-4,22 (dd, J = 11,24 Hz, 5,12 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 0,91-0,89 (d, J = 6,69 Hz, 3H).

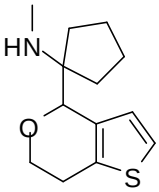
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
105		HCl	N	CL-EM: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 7,84 (s, 3H), 7,41- 7,40 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 4,71-4,70 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 4,20- 4,13 (m, 1H), 3,77- 3,69 (m, 2H), 2,95- 2,76 (m, 2H), 1,36- 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
106		HCl	N	CL-EM: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 7,59 (s, 3H), 7,43- 7,41 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 7,01-6,99 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 6H).

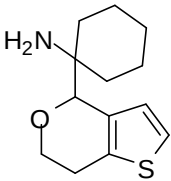
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
107		HCl	N	CL-EM: m/z 212 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,33-7,31 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 6,93-6,91 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 6H).
108		HCl	O	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,16 (s, 3H), 7,41-7,40 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 6,98-6,97 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,58-3,50 (dd, J = 10,85 Hz, 3,20 Hz, 1H), 2,96-2,74 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

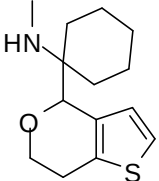
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
109		HCl	O	CL-EM: m/z 212 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,34-7,32 (dd, J = 5,03 Hz, 5,03 Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J = 5,34 Hz, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,71-3,62 (td, J = 11,13 Hz, 2,94 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).
110		HCl	O	CL-EM: m/z 196 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,25-8,21 (brs, 3H), 7,40-7,39 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,25-7,23 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 2H).

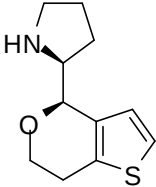
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
111		HCl	O	CL-EM: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,03 (s, 2H), 7,41- 7,40 (d, J = 4,51 Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, J = 3,92 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26- 2,01 (m, 4H).
112		HCl	O	CL-EM: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 7,86 (s, 3H), 7,37- 7,36 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,05-7,04 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 4,10-4,05 (dd, J = 11,49 Hz, 4,71 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 4H).

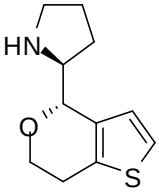
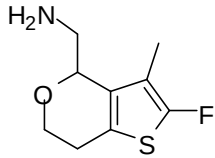
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
113		HCl	O	CL-EM: m/z 224 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 9,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06-7,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 5H), 1,89-1,80 (m, 4H) .
114		HCl	O	CL-EM: m/z 224 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 7,85 (s, 3H), 7,41-7,39 (d, J = 4,82 Hz, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 4,83 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,61-3,54 (t, J = 10,24 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 5H), 1,54 (s, 2H) .

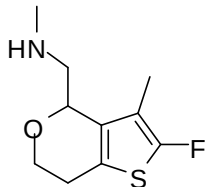
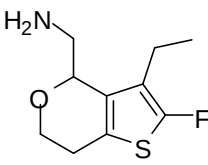
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
115		HCl	O	CL-EM: m/z 238 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,66 (s, 2H), 7,41-7,40 (d, <i>J</i> = 3,95 Hz, 1H), 7,00-9,99 (d, <i>J</i> = 3,96 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 2H) .

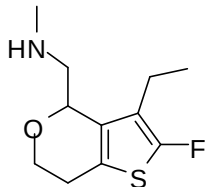
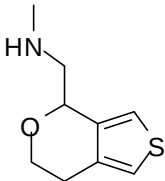
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
116		HCl	O	CL-EM: m/z 238 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,73 (s, 3H), 7,43-7,41 (d, J = 4,84 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 4,85 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 8H), 1,26 (s, 1H).

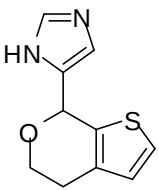
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
117		HCl	O	CL-EM: m/z 252 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,45-7,44 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 1,86 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,95-1,32 (m, 10H).

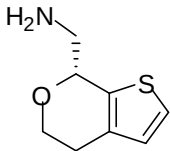
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
118		HCl	N	CL-EM: m/z 210 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9,48-9,47 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 8,40-8,39 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,89-4,87 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,97-2,75 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,13-1,84 (m, 4H) .

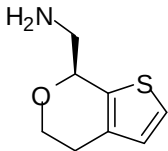
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
119		HCl	N	CL-EM: m/z 210 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,94 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,99-6,98 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 5,05-5,04 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 1,90-1,56 (m, 4H).
120		HCl	P	CL-EM: m/z 202 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,19 (s, 3H), 4,89-4,86 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 2H), 1,99-1,98 (d, J = 2,14 Hz, 3H).

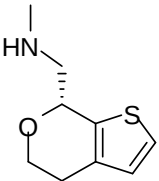
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
121		HCl	P	CL-EM: m/z 216 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 5,00-4,97 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 5H), 2,01-2,00 (d, J = 2,10 Hz, 3H). CL-EM: m/z 216 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 4,91-4,85 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 3H).
122		HCl	P	

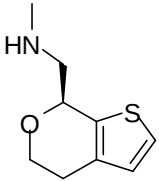
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
123		HCl	P	CL-EM: m/z 230 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 4,98-4,94 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 5H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 1,22-1,17 (t, J = 7,55 Hz, 3H).
124		HCl	D	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,70 (td, J = 4,0, 11,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H) 2,69 (s, 3H).

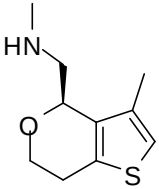
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
125		HCl	A	CL-EM (método de 6 min): 1,17 min, M⁺ 207 @ 1,1 min; ¹H NMR (CD₃OD-d⁴): δ 7,61 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H).

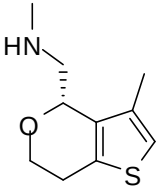
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
126		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 36, usando isocrático 15% Metanol em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,34 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H).

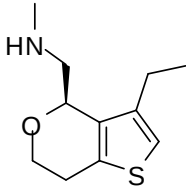
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
127		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 36, usando isocrático 15% Metanol em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,34 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H).

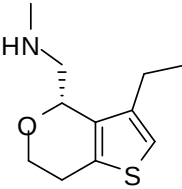
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
128		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Boc- protected Composto 89, usando isocrático 15% isopropanol em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 80 g/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,36 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 5,14- 5,11 (m, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,84- 3,77 (m, 1H), 3,49- 3,45 (m, 1H), 3,26- 3,23 (m, 1H), 2,89- 2,81 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H).

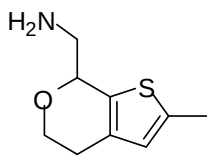
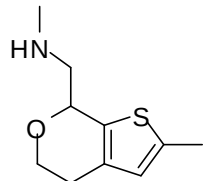
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
129		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 89 protegido com Boc, usando isocrático 15% isopropanol em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 80 g/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,36 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 5,14- 5,11 (m, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,84- 3,77 (m, 1H), 3,49- 3,45 (m, 1H), 3,26- 3,23 (m, 1H), 2,89- 2,81 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H).

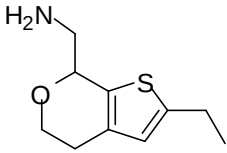
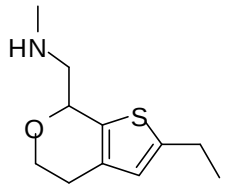
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
130		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 78 protegido com Boc, usando isocrático 43% (Hexano: isopropanol 99:1) em CO₂ sobre a Whelk-O1 da Regis de 4,6 x 100 mm e fluxo de 80 g/min	¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 9,11 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,05- 5,03 (d, J = 6,63 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,61-2,59 (d, J = 1,68 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H).

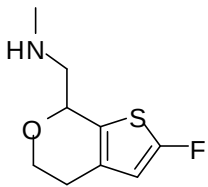
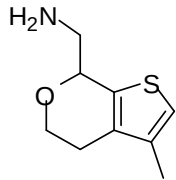
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
131		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Boc- protected Composto 78, usando isocrático 43% (Hexano: isopropanol 99:1) em CO₂ sobre um Whelk-O1 da Regis de 4,6 x 100 mm e fluxo de 80 g/min	¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 9,11 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,05- 5,03 (d, J = 6,63 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,61-2,59 (d, J = 1,68 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H).

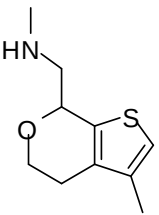
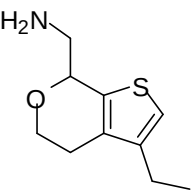
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
132		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 79, usando isocrático 10% Hexano: Isopropanol (1:1) em CO ₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9,16 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,07-5,05 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47- 2,41 (m, 2H), 1,22- 1,17 (t, J = 7,40 Hz, 3H).

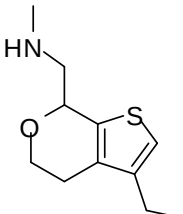
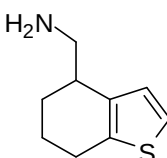
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
133		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 79, usando isocrático 10% Hexano: Isopropanol (1:1) em CO ₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9,16 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,07-5,05 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47- 2,41 (m, 2H), 1,22- 1,17 (t, J = 7,40 Hz, 3H).

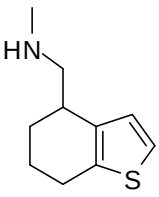
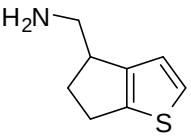
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
134		HCl	B	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,15 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,98-4,96 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,85-2,62 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 6,62-6,61 (s, J = 0,95 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 5,09-5,06 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,30-3,08 (m, 2H), 2,69-2,52 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).
135		HCl	B	

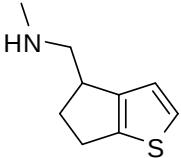
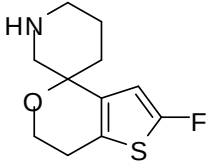
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
136		HCl	B	CL-EM: m/z 198 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8,23 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,00-4,97 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,23-1,18 (t, J = 7,50 Hz, 3H) .
137		HCl	B	CL-EM: m/z 212 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O) : δ 6,64 (s, 1H), 5,02-5,00 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 5H), 1,21-1,16 (t, J = 7,56 Hz, 3H) .

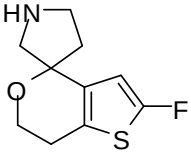
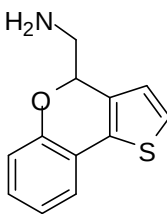
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
138		HCl	B	CL-EM: m/z 202 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,31-9,29 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-5,03 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 5H). CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,06 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,02-4,99 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).
139		HCl	B	

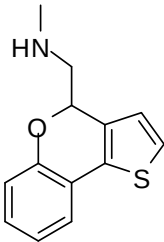
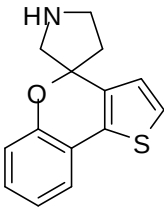
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
140		HCl	B	CL-EM: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,87 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,11-5,08 (d, J = 9,64 Hz, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,20- 3,12 (m, 1H), 2,60- 2,50 (m, 5H), 2,09 (s, 3H).
141		HCl	B	CL-EM: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,21 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,03-5,00 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,68- 2,60 (m, 3H), 2,45- 2,43 (m, 1H), 1,18- 1,14 (t, J = 7,59 Hz, 3H).

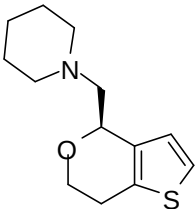
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
142		HCl	B	CL-EM: m/z 212 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆+D₂O): δ 7,08 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,35-3,12 (m, 2H), 2,67-2,35 (m, 6H), 1,19-1,14 (t, J = 7,49 Hz, 3H).
143		HCl	Z	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 2,5, 3,0 Hz, 1H), 2,80 (apt, J = 1,5 Hz, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H).

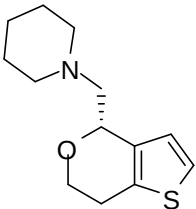
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
144		HCl	Z	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 3,0, 1,0$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 3,0, 2,5$ Hz, 1H), 2,80 (apt, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H). CL-EM: m/z 154 (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,10-7,98 (d, $J = 9,68$ Hz, 2H), 7,39-7,38 (d, $J = 3,95$ Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, $J = 5,10$ Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H).
145		HCl	Q	

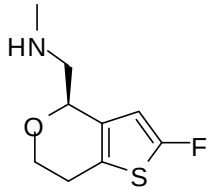
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
146		HCl	Q	CL-EM: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,33-7,31 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 6,91- 6,90 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 3,49-3,32 (m, 2H), 3,11-2,80 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 1H).
147		HCl	R	CL-EM: m/z 228 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,56-9,53 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 8,38- 8,29 (m, 1H), 6,76- 6,75 (d, J = 2,46 Hz, 1H), 3,96-3,92 (t, J = 5,45 Hz, 2H), 3,33-3,13 (m, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H).

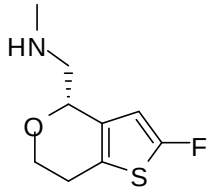
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
148		HCl	R	CL-EM: m/z 214 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 9,90 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 6,80-6,79 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 3,98-3,86 (t, J = 5,51 Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,30-3,21 (m, 2H), 2,71-2,67 (t, J = 5,01 Hz, 2H), 2,26-2,21 (m, 2H) .
149		HCl	T	CL-EM: m/z 218 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (D ₂ O) : δ 7,35-7,30 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 3H), 5,65-5,63 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 3H) .

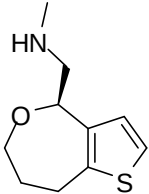
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
150		HCl	T	CL-EM: m/z 232 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,70-7,62 (d, <i>J</i> = 5,10 Hz, 1H), 7,12-7,33 (dd, <i>J</i> = 7,47 Hz, 1,50 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,13-7,10 (d, <i>J</i> = 5,07 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,85-5,81 (dd, <i>J</i> = 9,36 Hz, 2,75 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).
151		HCl	S	CL-EM: m/z 244 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 10,16-10,14 (d, <i>J</i> = 3,60 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, <i>J</i> = 5,13 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 2H).

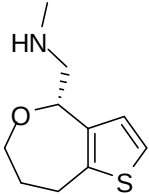
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
152		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 18	CL-EM (método de 6 min): 1,17 min, M ⁺ 238 @ 1,21 min; ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,10- 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,90- 4,84 (m, 1H), 4,27- 4,21 (m, 1H), 3,81- 3,73 (m, 1H), 3,04- 2,94 (m, 1H), 2,78- 2,70 (m, 1H), 2,67- 2,62 (m, 2H), 2,55- 2,52 (m, 4H), 1,69- 1,59 (m, 4H), 1,50- 1,43 (m, 2H) .

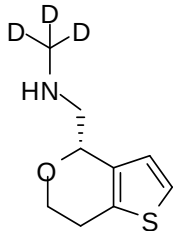
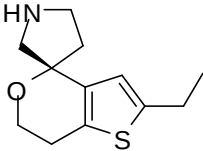
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
153		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 18	CL-EM (método de 6 min): 1,17 min, M ⁺ 238 @ 1,21 min; ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,10- 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,90- 4,84 (m, 1H), 4,27- 4,21 (m, 1H), 3,81- 3,73 (m, 1H), 3,04- 2,94 (m, 1H), 2,78- 2,70 (m, 1H), 2,67- 2,62 (m, 2H), 2,55- 2,52 (m, 4H), 1,69- 1,59 (m, 4H), 1,50- 1,43 (m, 2H) .

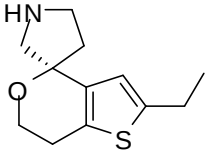
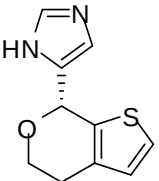
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
154		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 69, usando isocrático 10% Metanol em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H da Chiral Technologie s de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 2,5, 13,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H).

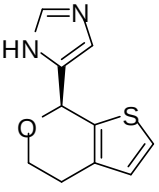
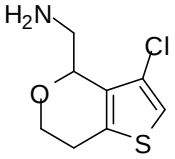
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
155		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 69, usando isocrático 10% Metanol em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H da Chiral Technologie s de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 2,5, 13,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H).

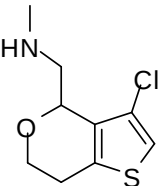
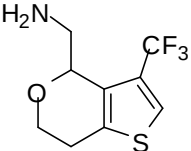
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
156		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 83	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 3,0, 10,5 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 4,5, 12,5 Hz, 1H), 3,93- 3,86 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H) .

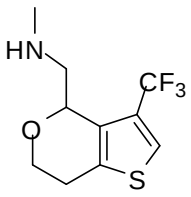
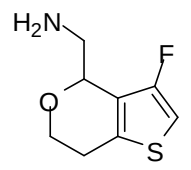
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
157		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 83	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 3,0, 10,5 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 4,5, 12,5 Hz, 1H), 3,93- 3,86 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H) .

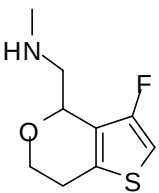
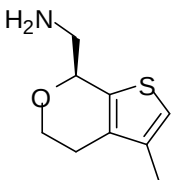
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
158		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,19 min, M ⁺ 187 @ 0,38 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,28 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 2,57, 12,8 Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H).
159		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 91	CL-EM (método de 6 min): 2,03 min, M ⁺ 224 @ 2,13 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,65 (s, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 3H), 3,34 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,70 Hz, 3H).

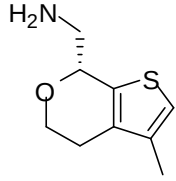
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
160		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 91	CL-EM (método de 6 min): 2,03 min, M ⁺ 224 @ 2,13 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,65 (s, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 3H), 3,34 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,70 Hz, 3H).
161		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 125	CL-EM (método de 6 min): 1,42 min, M ⁺ 207 @ 1,41 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,61 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H).

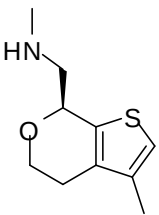
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
162		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 125	CL-EM (método de 6 min): 1,42 min, M ⁺ 207 @ 1,41 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,61 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H).
163		HCl	V	CL-EM: m/z 204 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,06 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,82-4,80 (d, J = 6,95 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 3H).

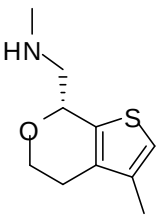
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
164		HCl	V	CL-EM: m/z 218 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,84 (s, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H)
165		HCl	V	CL-EM: m/z 238 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,45 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,56-3,51 (dd, J = 13,12 Hz, 2,68 Hz, 1H), 3,23-3,02 (dd, J = 13,10 Hz, 18,16 Hz, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H).

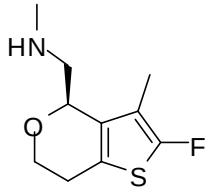
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
166		HCl	V	CL-EM: m/z 252 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 9,43 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 5,35-5,33 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,55-3,52 (d, J = 9,27 Hz, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (s, 1H).
167		HCl	V	CL-EM: m/z 188 (MH⁺); ¹H NMR (D₂O): δ 6,27-6,26 (d, J = 2,15Hz, 1H), 4,85-4,84 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,34-3,18 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H).

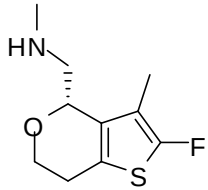
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
168		HCl	V	CL-EM: m/z 202 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,28 (brs, 1H), 8,73 (brs, 1H), 6,64-6,63 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,62-2,51 (m, 3H). CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,06 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,02-4,99 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 4,19-1,13 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).
169		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 139	

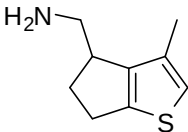
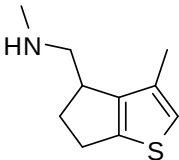
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
170		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 139	CL-EM: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,06 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,02-4,99 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 4,19-1,13 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

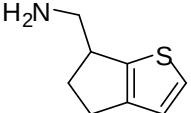
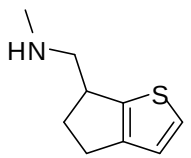
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
171		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 140, usando isocrático 10% Metanol: Isopropanol (1:1) p/0,1% Dietilamina em CO ₂ sobre um Lux Cellulose-2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	CL-EM (método de 6 min): 0,46 min, M ⁺ 198 @ 0,48 min; ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 6,99 (s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 8,43, 12,83 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

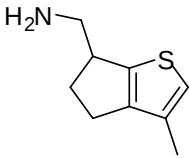
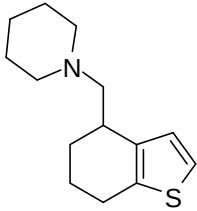
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
172		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 140, usando isocrático 10% Metanol: Isopropanol (1:1) p/0,1% Dietilamina em CO₂ sobre um Lux Cellulose-2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	CL-EM (método de 6 min): 0,46 min, M⁺ 198 @ 0,48 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,99 (s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 8,43, 12,83 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

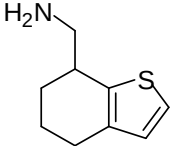
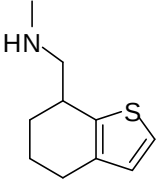
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
173		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 121, usando isocrático 3% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um Whelk0-1 (S,S) de 4,6 x 100 mm da Regisand fluxo de 4 mL/min	CL-EM: m/z 216 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 5,00-4,97 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 5H), 2,01-2,00 (d, J = 2,10 Hz, 3H).

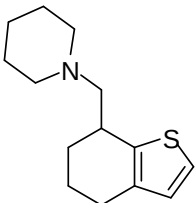
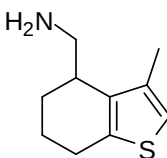
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
174		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 121, usando isocrático 3% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um Whelk0-1 (S,S) de 4,6 x 100 mm da Regisand fluxo de 4 mL/min	CL-EM: m/z 216 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 5,00-4,97 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 5H), 2,01-2,00 (d, J = 2,10 Hz, 3H).

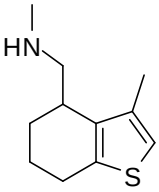
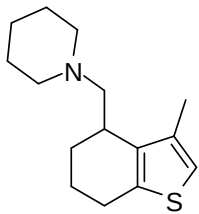
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
175		HCl	Q	CL-EM: m/z 168 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,11 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,13-2,13 (d, J = 0,84 Hz, 3H). CL-EM: m/z 182 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,89 (s, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 4H), 2,44-2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).
176		HCl	Q	

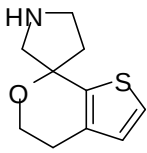
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
177		HCl	Y	CL-EM: m/z 154 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,23 (s, 3H), 7,44- 7,43 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 4,85 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,79-2,56 (m, 4H), 2,35-2,24 (m, 1H).
178		HCl	Y	CL-EM: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,07-9,06 (m, 2H), 7,45-7,44 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 6,88- 6,86 (d, J = 4,86 Hz, 1H), 3,60-3,58 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 3H), 2,57-2,53 (m, 3H), 2,43-2,31 (m, 1H).

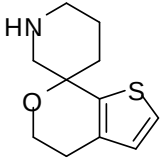
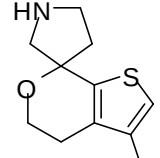
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
179		HCl	Y	CL-EM: m/z 168 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,09-2,08 (d, J = 0,93 Hz, 3H).
180		HCl	Z	CL-EM: m/z 236 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,27-7,26 (d, J = 3,99 Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, J = 4,23 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,77-1,72 (m, 9H), 1,38 (s, 1H).

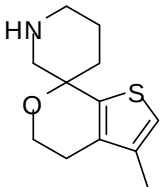
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
181		HCl	AA	CL-EM: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,11-7,10 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,80- 6,78 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,05-1,71 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 2H).
182		HCl	AA	CL-EM: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,26-7,24 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 6,82- 6,81 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 3,42-3,23 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,320-2,07 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H).

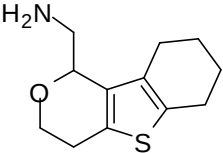
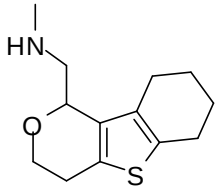
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
183		HCl	AA	CL-EM: m/z 236 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,15-7,14 (d, J = 5,15 Hz, 1H), 6,76-6,74 (d, J = 5,17 Hz, 1H), 4,09-4,05 (t, J = 12,90 Hz, 2H), 3,59-3,55 (t, J = 12,90 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 2H). CL-EM: m/z 182 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,84 (s, 1H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 4H).
184		HCl	Z	

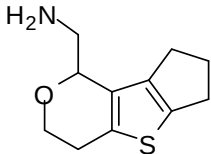
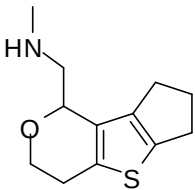
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
185		HCl	Z	CL-EM: m/z 196 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,74 (s, 1H), 2,95 (d, J = 11,86 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52-2,45 (dd, J = 12,55 Hz, 6,96 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,30-2,26 (d, J = 13,27 Hz, 1H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,182-2,179 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H). CL-EM: m/z 250 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,72 (s, 1H), 3,01-2,97 (d, J = 10,96 Hz, 1H), 2,82-2,62 (m, 3H), 2,52-2,45 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 8H).
186		HCl	Z	

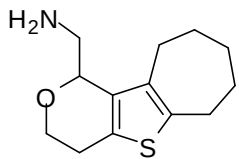
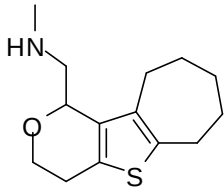
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
187		HCl	B	CL-EM: m/z 195 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,42-7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,90-6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,39-2,84 (m, 1H) .

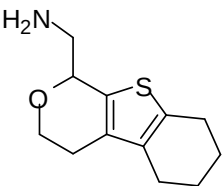
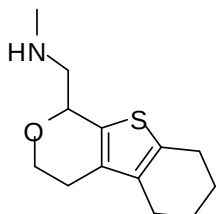
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
188		HCl	B	CL-EM: m/z 209 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,26-9,23 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 7,49-7,44 (dd, J = 8,75 Hz, 5,10 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 3H), 1,71-1,67 (m, 1H). CL-EM: m/z 209 (MH⁺); ¹H NMR (D₂O): δ 6,94 (s, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,55-3,38 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).
189		HCl	B	

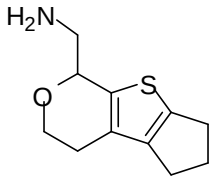
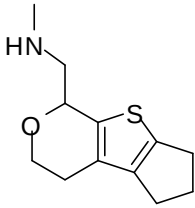
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
190		HCl	B	CL-EM: m/z 223 (MH⁺); ¹H NMR (D₂O): δ 6,89 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,44-3,39 (d, J = 13,56 Hz, 1H), 3,24-3,20 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 3,07-3,03 (d, J = 13,44 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H).

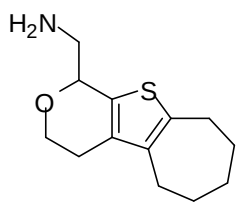
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
191		HCl	BB	CL-EM: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,22-8,16 (d, J = 13,20 Hz, 3H), 4,90- 4,86 (t, J = 12,15 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 2H).
192		HCl	BB	CL-EM: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,39-9,36 (d, J = 11,15 Hz, 1H), 8,70- 8,64 (m, 1H), 5,01- 4,98 (m, 1H), 4,03- 3,95 (m, 1H), 3,83- 3,76 (m, 1H), 3,17- 3,02 (m, 2H), 2,79- 2,57 (m, 7H), 2,50- 2,42 (m, 2H), 1,85- 1,82 (m, 2H), 1,70- 1,51 (m, 2H).

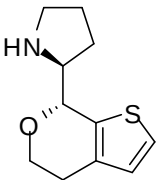
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
193		HCl	BB	CL-EM: m/z 210 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 8,23 (s, 3H), 4,91- 4,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 2H) .
194		HCl	BB	CL-EM: m/z 224 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 5,02-4,99 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,24-3,01 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 4H), 2,68-2,50 (m, 5H), 2,42-2,35 (m, 2H) .

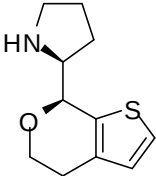
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
195		HCl	BB	CL-EM: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,09 (s, 3H), 4,88-4,85 (d, J = 9,81 Hz, 1H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 4H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 4H).
196		HCl	BB	CL-EM: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H NMR (D ₂ O): δ 4,91-4,89 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 3,88-3,87 (d, J = 4,74 Hz, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 7H), 2,33 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,43 (s, 4H).

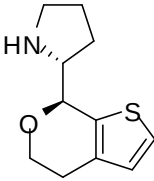
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
197		HCl	BB	CL-EM: m/z 224 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (D ₂ O) : δ 5,02-5,00 (d, J = 5,72 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,65-2,42 (m, 3H), 2,36-1,68 (m, 3H), 1,66 (s, 4H) .
198		HCl	BB	CL-EM: m/z 238 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (D ₂ O) : δ 5,06 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 3H), 1,68 (m, 4H) .

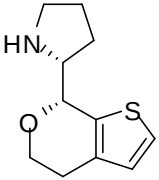
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
199		HCl	BB	CL-EM: m/z 210 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8,14 (s, 3H), 4,98-4,95 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 4H), 2,42-2,33 (m, 2H) .
200		HCl	BB	CL-EM: m/z 224 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9,13 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 5,09-5,05 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 4H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,39-3,10 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,60-2,57 (t, J = 2,57 Hz, 4H), 2,42-2,33 (m, 2H) .

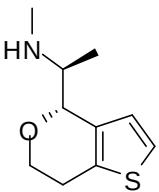
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
201		HCl	BB	CL-EM: m/z 238 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8,30 (s, 3H), 4,96-4,93 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 4H) .

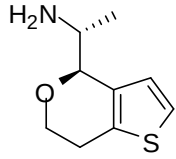
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
202		HCl	CC	CL-EM: m/z 210 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 9,82-9,80 (d, <i>J</i> = 4,11 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H), 6,96-6,74 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H), 5,03-5,00 (d, <i>J</i> = 7,17 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 3H).

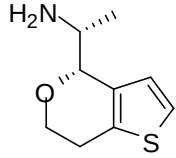
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
203		HCl	CC	CL-EM: m/z 210 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,19 (s, 1H), 8,90 (brs, 1H), 7,51-7,49 (dd, J = 5,01 Hz, 0,69 Hz, 1H), 6,94-6,93 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 5,22-5,21 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,25-4,20 (dd, J = 11,34 Hz, 5,31 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,75-3,66 (td, J = 11,34 Hz, 3,60 Hz, 1H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,90-1,66 (m, 4H).

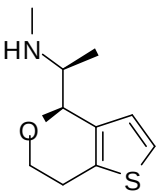
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
204		HCl	CC	CL-EM: m/z 210 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 4,51-7,49 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 5,03-5,01 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 3H).

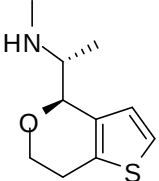
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
205		HCl	CC	CL-EM: m/z 210 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, J = 5,78 Hz, 1H), 6,94-6,92 (s, J = 5,16 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,25-4,19 (dd, J = 11,24 Hz, 5,45 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,74-3,66 (td, J = 11,31 Hz, 3,57 Hz, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,91-1,63 (m, 4H) .

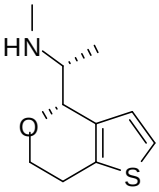
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
206		HCl	N	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,02-9,00 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43-7,41 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 5,12 Hz, 1H), 4,82-4,81 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 3H), 1,39-1,37 (d, J = 6,96 Hz, 3H).

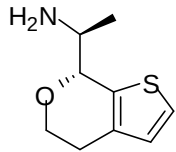
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
207		HCl	N	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,90 (s, 3H), 7,41-7,39 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 4,72-4,71 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 4,70-4,12 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 1,36-1,34 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

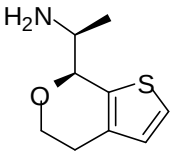
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
208		HCl	N	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,38 (s, 3H), 7,43-7,39 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,70-6,98 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,97-4,22 (m, 1H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,71-3,62 (td, J = 11,13 Hz, J = 3,53 Hz, 1H), 2,97-2,50 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 0,91-0,88 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

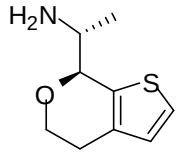
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
209		HCl	N	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,24-9,14 (m, 2H), 7,42-7,40 (d, J = 5,17 Hz, 1H), 6,94- 6,92 (d, J = 5,42 Hz, 1H), 5,17-5,16 (d, J =1,80 Hz, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 0,93-0,91 (d, J = 6,62 Hz, 3H).

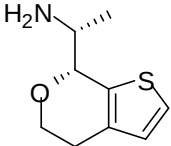
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
210		HCl	N	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,91 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,43-7,41 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,81-4,80 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,41-2,37 (t, J = 5,42 Hz, 3H), 1,39-1,37 (d, J = 6,75 Hz, 3H).

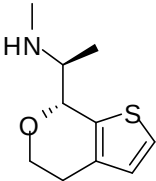
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
211		HCl	N	CL-EM: m/z 198 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) : δ 9,20-9,10 (m, 2H) , 7,42-7,40 (d, <i>J</i> = 5,10 Hz, 1H) , 6,94- 6,72 (d, <i>J</i> = 5,16 Hz, 1H) , 5,15 (s, 1H) , 4,27-4,22 (m, 1H) , 3,79-3,65 (m, 2H) , 3,74-3,65 (td, <i>J</i> = 11,18 Hz, 3,42 Hz, 2H) , 2,98-2,88 (m, 1H) , 2,77-2,72 (m, 1H) , 2,60 (s, 3H) , 0,92-0,90 (d, <i>J</i> = 6,66 Hz, 3H) .

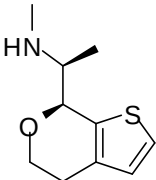
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
212		HCl	DD	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 3H), 7,52-7,50 (dd, J = 0,58 Hz, J = 5,03 Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 4,83-4,82 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,80-2,61 (m, 2H), 1,43-1,40 (d, J = 6,63 Hz, 3H).

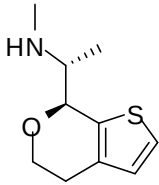
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
213		HCl	DD	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 3H), 7,51-7,49 (dd, J = 5,11 Hz, J = 0,62 Hz, 1H), 6,94-6,93 (d, J = 5,12 Hz, 1H), 5,14-5,13 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,71-3,62 (td, J = 11,12 Hz, 3,64 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,01-0,98 (d, J = 6,95 Hz, 3H).

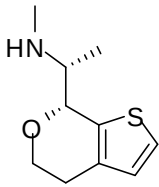
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
214		HCl	DD	CL-EM: m/z 184 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,87 (s, 3H), 7,53-7,51 (d, J = 4,65 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 4,82-4,80 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 1,40-1,38 (d, J = 6,57 Hz, 3H).

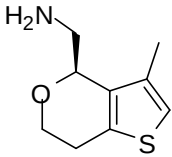
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
215		HCl	DD	CL-EM: m/z 184 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8,32 (s, 3H), 7,51-8,32 (dd, J = 5,01 Hz, J = 0,57 Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 5,11-5,10 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,25-4,20 (dd, J = 11,34 Hz, 4,98 Hz, 1H), 3,72-3,63 (td, J = 11,27 Hz, 3,51 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,01-0,98 (d, J = 6,75 Hz, 3H) .

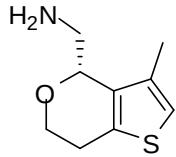
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
216		HCl	DD	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,53-7,52 (d, J = 5,12 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 3H), 1,46-1,43 (d, J = 6,64 Hz, 3H).

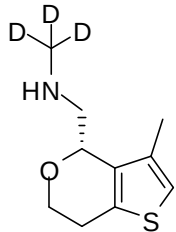
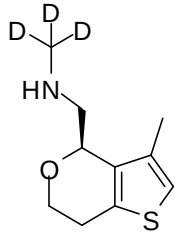
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
217		HCl	DD	CL-EM: m/z 198 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) : δ 9,42-9,17 (m, 2H), 7,50-7,49 (d, <i>J</i> = 4,85 Hz, 1H), 6,94- 6,92 (d, <i>J</i> = 5,18 Hz, 1H), 5,33-5,33 (d, <i>J</i> = 1,27 Hz, 1H), 4,24-4,19 (dd, <i>J</i> = 11,28 Hz, 5,37 Hz, 1H), 3,73-3,64 (td, <i>J</i> = 11,31 Hz, 5,37 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,02-1,00 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H) .

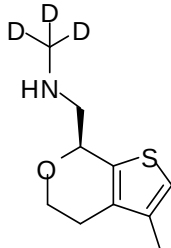
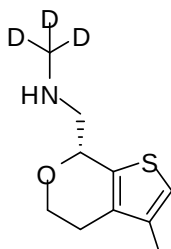
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
218		HCl	DD	CL-EM: m/z 198 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9,07-9,06 (d, J = 5,45 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53-7,52 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 4,94-4,92 (s, J = 5,28 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 3H), 1,46-1,43 (d, J = 6,63 Hz, 3H) .

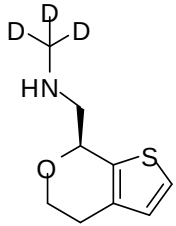
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
219		HCl	DD	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,39-9,38 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 9,16-9,14 (d, J = 4,92 Hz, 1H), 7,51-7,49 (dd, J = 4,95 Hz, 0,42 Hz, 1H), 6,94-6,93 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 5,33-5,32 (d, J = 1,49 Hz, 1H), 4,24-4,19 (dd, J = 11,33 Hz, 5,21 Hz, 1H), 3,73-3,64 (td, J = 11,31 Hz, 3,57 Hz, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 4H), 1,10-0,99 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

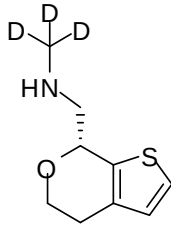
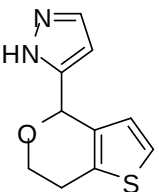
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
220		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 29, usando isocrático 10% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>⁶): δ 8,14 (br s, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,97- 4,90 (m, 1H), 4,02- 3,94 (m, 1H), 3,85- 3,78 (m, 1H), 3,11- 3,08 (t, J = 10,66 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,13-2,12 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

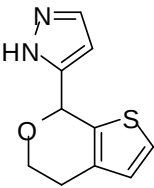
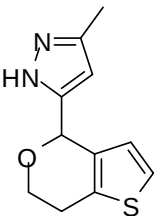
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
221		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 29, usando isocrático 10% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>⁶): δ 8,14 (br s, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,97- 4,90 (m, 1H), 4,02- 3,94 (m, 1H), 3,85- 3,78 (m, 1H), 3,11- 3,08 (t, J = 10,66 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,13-2,12 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

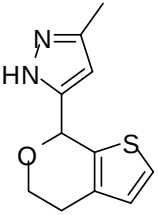
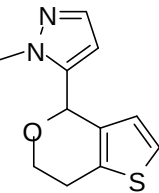
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
222		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,67 min, M⁺ 201@ 0,63 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,90 (s, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).
223		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,67 min, M⁺ 201@ 0,63 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,90 (s, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

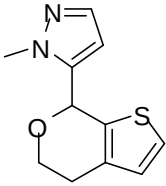
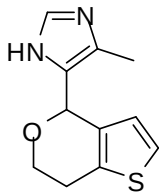
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
224		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,70 min, M⁺ 201 @ 0,73 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,99 (s, 1H), 5,10 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).
225		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,70 min, M⁺ 201 @ 0,73 min; ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,99 (s, 1H), 5,10 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

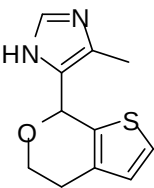
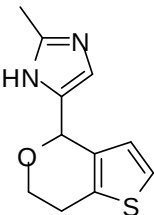
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
226		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,17-0,36 min, M^+ 187 @ 0,35 min; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,37 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,3-3,25 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H).

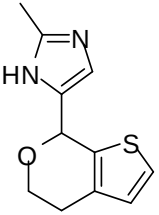
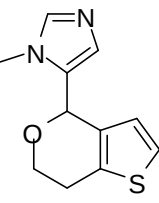
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
227		HCl	K	CL-EM (método de 6 min): 0,17-0,36 min, M^+ 187 @ 0,35 min; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,37 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,3-3,25 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H). CL-EM: m/z 207 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,20-8,19 (d, $J = 2,61$ Hz, 1H), 7,30-7,29 (d, $J = 5,25$ Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H).
228		HCl	EE	

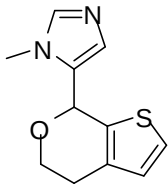
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
229		HCl	EE	CL-EM: m/z 207 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (D ₂ O) : δ 7,73 (s, 1H), 7,23-7,22 (d, J = 3,72 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H) .
230		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 7,31-7,29 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,81-6,79 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,09-2,90 (m, 2H), 2,46 (s, 3H) .

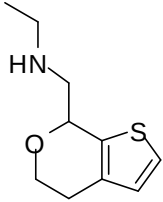
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
231		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,41-7,39 (dd, J = 5,09 Hz, 0,71 Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 1,19 (s, 3H).
232		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,71-9,66 (d, J = 15,52 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,62-6,61 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,91-5,90 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,89-2,86 (t, J = 5,27 Hz, 2H).

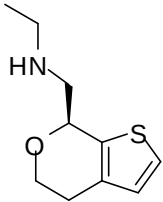
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
233		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 12,01 (s, 1H), 7,85- 7,84 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,91-6,87 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,50-6,49 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 2H).
234		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,67 (s, 1H), 7,27- 7,25 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 6,57-6,56 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 5,97-5,96 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,29 (s, 3H).

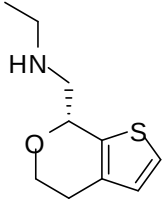
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
235		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,33- 7,31 (dd, J = 5,07 Hz, 0,75 Hz, 1H), 6,92-6,70 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).
236		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,16-7,14 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,68- 6,67 (d, J = 0,48 Hz, 1H), 6,64-6,62 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

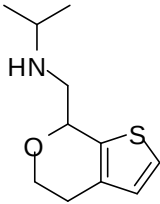
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
237		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,27-7,25 (dd, J = 5,07 Hz, 0,75 Hz, 1H), 6,87-6,85 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).
238		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,95 (s, 1H), 7,35- 7,33 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,75-6,73 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,00-2,97 (m, 2H).

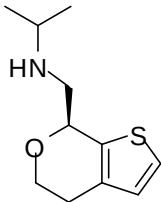
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
239		HCl	EE	CL-EM: m/z 221 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,96 (s, 1H), 7,48-7,47 (d, J = 1,11 Hz, 1H), 7,45-7,44 (dd, J = 5,07 Hz, 0,69 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,88-3,87 (d, J = 0,45 Hz, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H).

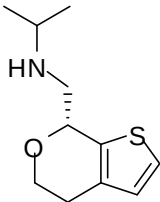
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
240		HCl	B	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 1,7 Hz, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,32 (t, J = 1,7 Hz, 3H) .

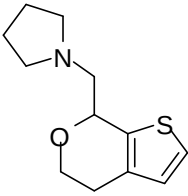
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
241		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 240, usando isocrático 8% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 1,7 Hz, 2H) 2,91-2,83 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,32 (t, J = 1,7 Hz, 3H).

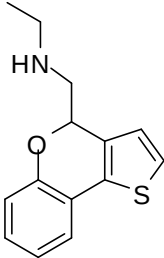
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
242		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 240, usando isocrático 8% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 1,7 Hz, 2H) 2,91-2,83 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,32 (t, J = 1,7 Hz, 3H).

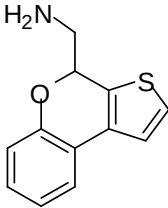
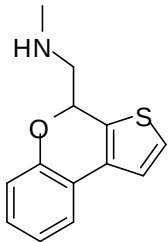
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
243		HCl	B	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (apd, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 3,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 6H) .

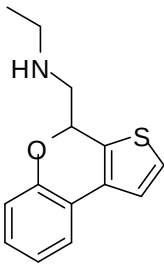
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
244		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 243, usando isocrático 8% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (apd, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 3,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,49- 3,40 (m, 2H), 3,28- 3,21 (m, 1H), 2,92- 2,83 (m, 1H), 2,72- 2,67 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 6H).

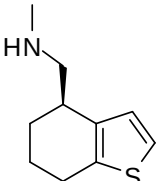
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
245		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 243, usando isocrático 8% Hexano:Etan ol (1:1) em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (apd, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 3,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,49- 3,40 (m, 2H), 3,28- 3,21 (m, 1H), 2,92- 2,83 (m, 1H), 2,72- 2,67 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 6H).

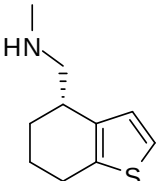
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
246		HCl	B	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,24 (apd, J = 2,5 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,85 (dt, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 3,0, 2,5 Hz, 1H), 3,31-3,12 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 4H) .

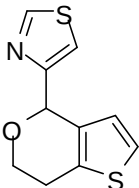
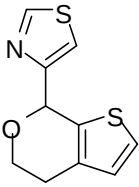
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
247		HCl	T	CL-EM: m/z 246 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) : δ 9,29 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, <i>J</i> = 5,10 Hz, 1H), 7,10-7,37 (dd, <i>J</i> = 7,47 Hz, 1,50 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13-7,11 (d, <i>J</i> = 5,07 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,88-5,84 (dd, <i>J</i> = 9,36 Hz, 2,75 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 1,27-1,22 (t, <i>J</i> = 7,23 Hz, 3H) .

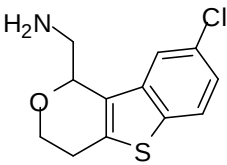
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
248		HCl	U	CL-EM: m/z 218 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 3H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,59-7,57 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,87-5,82 (dd, J = 8,90 Hz, 3,23 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H).
249		HCl	U	CL-EM: m/z 232 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,67-7,75 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,01-5,96 (dd, J = 8,18 Hz, J = 4,28 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

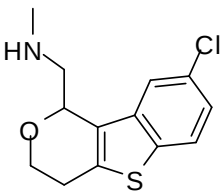
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
250		HCl	U	CL-EM: m/z 246 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆+D₂O) : δ 7,69-7,62 (m, 2H) , 7,56-7,55 (d, <i>J</i> = 5,07 Hz, 1H) , 7,26- 7,21 (m, 1H) , 7,09- 7,03 (m, 2H) , 5,93- 5,88 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H) , 3,44-3,33 (m, 2H) , 3,10-3,03 (m, 2H) , 1,24-1,19 (t, <i>J</i> = 7,22 Hz, 3H) .

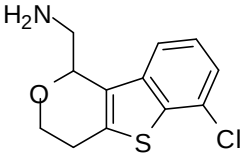
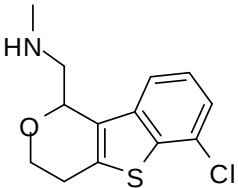
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
251		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 144, usando isocrático 5% isopropilam ina em Metanol:Hex ano (1:1) p/ 3% isopropanol em CO ₂ sobre um RegisPack da Regis de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 3,0, 2,5 Hz, 1H), 2,80 (apt, J = 1,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).

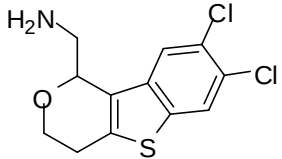
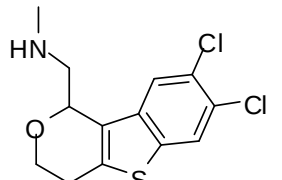
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
252		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 144, usando isocrático 5% isopropilam ina em Metanol:Hex ano (1:1) p/ 3% isopropanol em CO₂ sobre um RegisPack da Regis de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 3,0, 2,5 Hz, 1H), 2,80 (apt, J = 1,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).

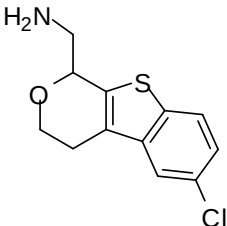
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
253		HCl	A	^1H NMR (CD_3OD): δ 9,85 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,3$, 1H), 6,73 (d, $J = 1,3$ H, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 2,99 (ddt, $J = 11,0, 4,0, 1,5$ Hz, 2H) .
254		HCl	A	^1H NMR (CD_3OD): δ 9,52 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,3$, 1H), 6,91 (d, $J = 1,3$ H, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15 (dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H) .

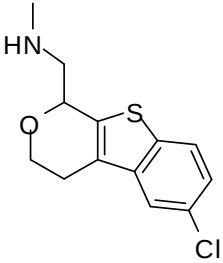
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
255		HCl	FF	CL-EM: m/z 254,4 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 7,89-7,86 (d, J = 8,61 Hz, 1H) , 7,76-7,76 (d, J = 1,89 Hz, 1H) , 7,37- 7,34 (dd, J = 8,60 Hz, 1,97 Hz, 1H) , 5,27-5,23 (m, 1H) , 4,30-4,22 (m, 1H) , 3,99-3,91 (m, 1H) , 3,61-3,56 (m, 1H) , 3,38-3,26 (m, 1H) , 3,13-2,94 (m, 2H) .

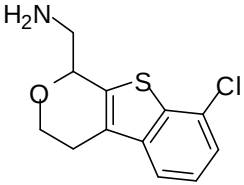
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
256		HCl	FF	CL-EM: m/z 268 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆+D₂O): δ 7,89-7,85 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, <i>J</i> = 1,38 Hz, 1H), 7,37-7,34 (dd, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1,70 Hz, 1H), 5,34-5,31 (d, <i>J</i> = 7,77 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

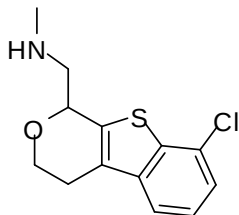
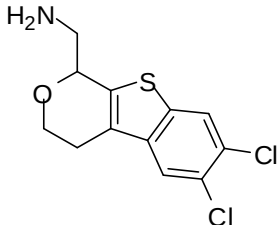
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
257		HCl	FF	CL-EM: m/z 254 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD) : δ 7,69-7,66 (dd, J = 6,95 Hz, 1,94 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,40-3,92 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,42-3,35 (dd, J = 13,42 Hz, 8,45 Hz, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H) .
258		HCl	FF	CL-EM: m/z 268 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD) : δ 7,72-7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,36-5,33 (m, 1H), 4,92-4,26 (m, 1H), 4,01-3,95)m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,80 (s, 3H) .

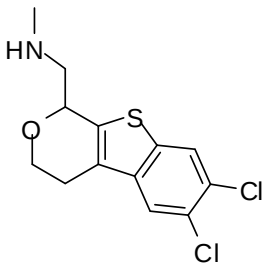
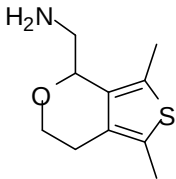
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
259		HCl	FF	CL-EM: m/z 288 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,25-5,22 (d, J = 8,50, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H) .
260		HCl	FF	CL-EM: m/z 302 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,48-3,41 (dd, J = 13,10 Hz, 9,17 Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,80 (s, 3H) .

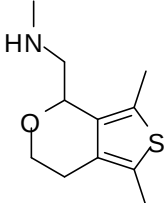
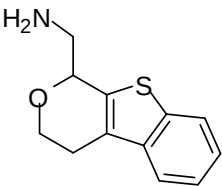
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
261		HCl	FF	CL-EM: m/z 254 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,88-7,85 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,74-7,73 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,38-7,35 (dd, J = 8,57 Hz, 1,79 Hz, 1H), 5,21-8,19 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H).

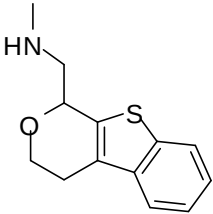
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
262		HCl	FF	CL-EM: m/z 268 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,90-7,87 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,40-7,36 (dd, J = 8,58 Hz, 2,04 Hz, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,43-3,35 (dd, J = 12,95 Hz, 8,42 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,79 (s, 3H) .

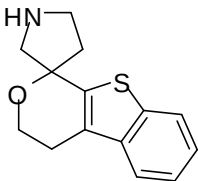
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
263		HCl	FF	CL-EM: m/z 254 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 3H), 7,78-7,75 (dd, J = 7,31 Hz, 1,40 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 5,21-2,19 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,90-2,89 (m, 2H).

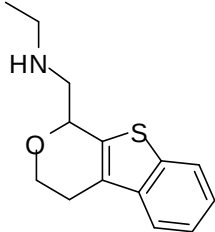
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
264		HCl	FF	CL-EM: m/z 268 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9,44-9,38 (m, 1H) , 8,93-8,86 (m, 1H) , 7,80-7,75 (dd, J = 7,34 Hz, 1,43 Hz, 1H) , 7,55-7,46 (m, 2H) , 5,34-5,32 (d, J = 7,65 Hz, 1H) , 4,30-4,23 (m, 1H) , 3,97-3,89 (m, 1H) , 3,53-3,46 (m, 1H) , 3,36-3,30 (m, 1H) , 2,97-2,83 (m, 2H) , 2,62-2,59 (t, J = 4,80 Hz, 3H) . CL-EM: m/z 288 (MH⁺) ; ¹H NMR (MeOD) : δ 8,13 (s, 1H) , 7,93 (s, 1H) , 5,20-5,15 (m, 1H) , 4,44-4,37 (m, 1H) , 4,01-3,93 (m, 1H) , 3,53-3,47 (m, 1H) , 3,28-3,26 (m, 1H) , 3,00-2,91 (m, 1H) , 2,90-2,83 (s, 1H) .
265		HCl	FF	

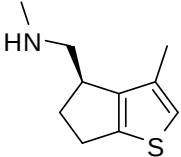
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
266		HCl	FF	CL-EM: m/z 302 (MH⁺); ¹H NMR (MeOD): δ 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,26-5,22 (dd, J = 8,51 Hz, 2,64 Hz, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).
267		HCl	KK	¹H NMR (CD₃OD): δ 4,97 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 3,3, 2,5 Hz, 1H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

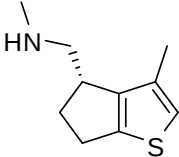
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
268		HCl	KK	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 5,03 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
269		HCl	FF	^1H NMR (CD ₃ OD): δ 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,39 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 3,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 3,3, 1,0 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H).

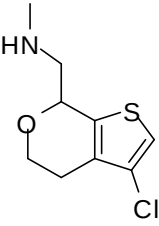
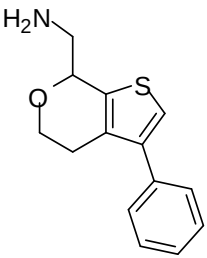
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
270		HCl	FF	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,39 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 2,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

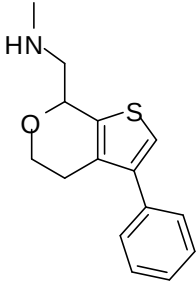
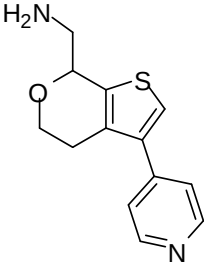
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
271		HCl	FF	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 4,18-3,72 (m, 2H), 3,74 (apd, J = 2,0 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H).

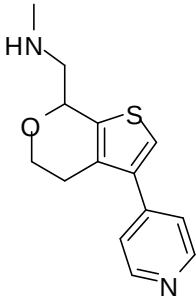
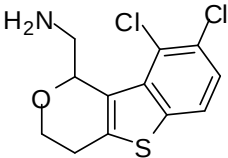
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
272		HCl	FF	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,40 (ddd, J = 3,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 3,3, 1,0 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 3,14 (dq, J = 1,7, 0,7 Hz, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,34 (t, J = 1,7 Hz, 3H).

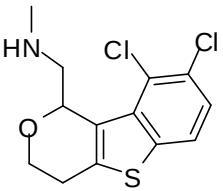
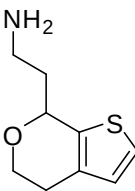
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
273		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 176, usando isocrático Isopropanol com 0,1% Isopropilam ina em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H da Chiral Technologie s de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,87 (s, 1H), 3,41- 3,35 (m, 1H), 3,33- 3,25 (m, 1H), 3,05- 2,96 (m, 2H), 2,90- 2,83 (m, 1H), 2,77- 2,70 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

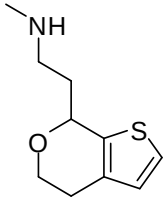
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
274		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 176, usando isocrático Isopropanol com 0,1% Isopropilam ina em CO₂ sobre um ChiralPak AD-H da Chiral Technologie s de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (CD₃OD): δ 6,87 (s, 1H), 3,41- 3,35 (m, 1H), 3,33- 3,25 (m, 1H), 3,05- 2,96 (m, 2H), 2,90- 2,83 (m, 1H), 2,77- 2,70 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

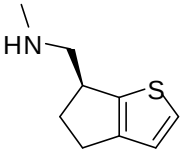
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
275		HCl	JJ	CL-EM: m/z 218 (MH⁺) ; ¹H NMR (MeOD) : δ 6,84 (s, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H) . CL-EM: m/z 246 (MH⁺) ; ¹H NMR (MeOD) : δ 7,49-7,36 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H) .
276		HCl	GG	

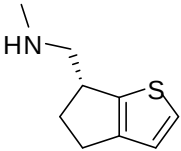
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
277		HCl	GG	CL-EM: m/z 260 (MH⁺) ; ¹H NMR (MeOD) : δ 7,50-7,38 (m, 5H) , 7,24 (s, 1H) , 5,42- 5,38 (m, 1H) , 4,27- 4,21 (m, 1H) , 3,98- 3,90 (m, 1H) , 2,95- 2,93 (m, 1H) , 2,92- 2,85 (m, 2H) , 2,80- 2,71 (m, 1H) , 2,47 (s, 3H) .
278		HCl	GG	CL-EM: m/z 247 (MH⁺) ; ¹H NMR CD₃OD) : δ 8,90-8,88 (d, J = 6,87 Hz, 2H) , 8,22- 8,19 (d, J = 6,87 Hz, 2H) , 7,99 (s, 1H) , 5,67-5,62 (m, 1H) , 4,31-4,24 (m, 1H) , 4,03-3,91 (m, 1H) , 3,22-2,85 (m, 4H) .

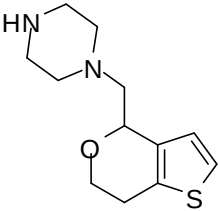
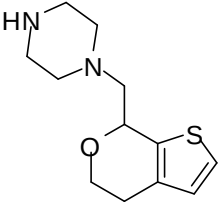
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
279		HCl	GG	CL-EM: m/z 261 (MH⁺); ¹H NMR (MeOD): δ 8,90-8,88 (d, J = 6,87 Hz, 2H), 8,22-8,19 (d, J = 6,87 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,32-2,94 (m, 4H), 2,61 (s, 3H).
280		HCl	FF	CL-EM: m/z 288 (MH⁺); ¹H NMR (MeOD): δ 7,85-7,82 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,76-5,73 (d, J = 9,92 Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H).

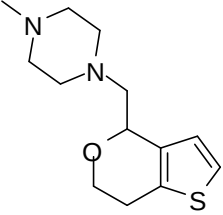
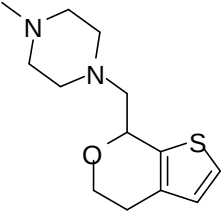
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
281		HCl	FF	CL-EM: m/z 302 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (D ₂ O) : δ 7,42-7,41 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,70 (s, 3H) .
282		HCl	B	CL-EM: m/z 184 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (MeOD) : δ 7,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 2,8, 1,4, 0,3 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 2,8, 1,0 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H) .

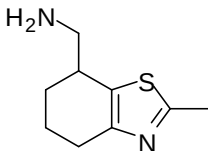
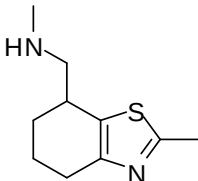
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
283		HCl	B	CL-EM: m/z 198 (MH⁺); ¹H NMR (MeOD): δ 7,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,25 (ddd, J = 2,9, 1,5, 0,4 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 2,9, 0,9 Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).

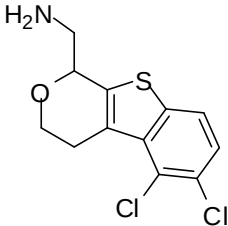
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
284		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 178, usando Hexano 7% isocrático: Isopropanol (7:3) em CO ₂ sobre um Whelk0-1 (S,S) de 4,6 x 100 mm da Regis e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H).

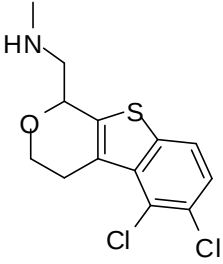
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
285		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 178, usando isocrático 7% Hexano: Isopropanol (7:3) em CO ₂ sobre um Whelk0-1 (S,S) de 4,6 x 100 mm da Regis e fluxo de 4 mL/min	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H).

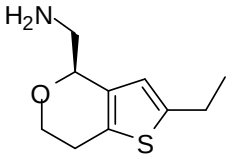
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
286		HCl	F	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,30 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,23 (apd, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,29 (ddd, $J = 3,0, 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,76-3,46 (m, 6H), 3,43-3,29 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H).
287		HCl	B	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,37 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,40-5,33 (m, 1H), 4,82-4,25 (m, 2H), 3,85 (dt, $J = 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 6H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H).

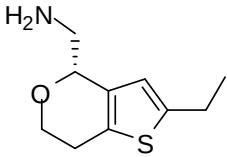
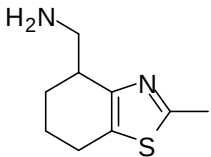
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
288		HCl	F	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,29 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,27 (ddd, $J = 3,0, 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,77-3,40 (m, 6H), 3,39-3,12 (m, 3H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H).
289		HCl	B	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,29 (brd, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,26 (ddd, $J = 3,0, 1,3, 0,7$ Hz, 1H), 3,83 (dt, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 3,80-3,32 (m, 9H), 3,25 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H).

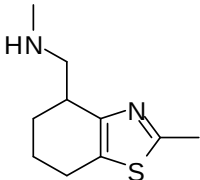
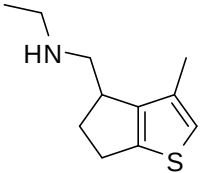
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
290		HCl	W	CL-EM: m/z 183 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 3,47-3,42 (m, 2H) , 3,21-3,09 (m, 1H) , 2,99 (s, 3H) , 2,88 (s, 2H) , 2,35-2,14 (m, 2H) , 1,97-1,92 (m, 2H) .
291		HCl	W	CL-EM: m/z 197 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 3,21 (s, 1H) , 3,04- 2,94 (m, 1H) , 2,91- 2,87 (m, 1H) , 2,73- 2,64 (m, 2H) , 2,61 (s, 3H) , 2,59 (s, 3H) , 2,12-1,99 (m, 2H) , 1,84-1,79 (m, 2H) , 1,72-1,64 (m, 1H) .

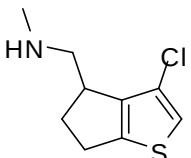
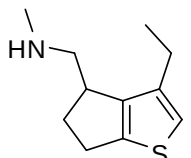
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
292		HCl	FF	CL-EM: m/z 288 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,86-7,83 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,52-7,49 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 5,76-5,73 (d, J = 9,90 Hz, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,66-3,62 (d, J = 11,19 Hz, 1H), 3,42-3,38 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 3,17-3,00 (m, 2H).

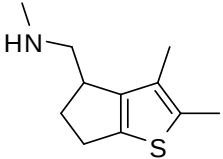
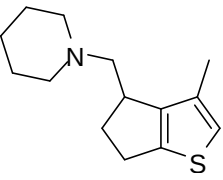
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
293		HCl	FF	CL-EM: m/z 302 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,85-7,82 (d, J = 8,55, 1H), 7,51-7,49 (d, J = 8,58, 1H), 5,84-5,81 (d, J = 9,55, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,72-3,67 (dd, J = 13,43 Hz, 2,48 Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

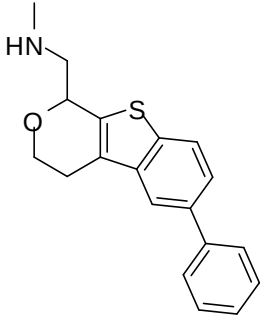
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
294		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 9 protegido por Boc, usando MeOH isocrático 10% em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 8,22 (br s, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,85- 4,83 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,91-2,67 (m, 5H), 1,22-1,18 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

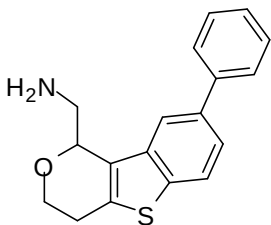
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
295		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 9 protegido com Boc, usando MeOH isocrático 10% em CO₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 8,22 (br s, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,85-4,83 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,91-2,67 (m, 5H), 1,22-1,18 (t, J = 7,50 Hz, 3H). CL-EM: m/z 183 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 3,46-3,35 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,89-2,85 (t, J = 5,43 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H).
296		HCl	X	

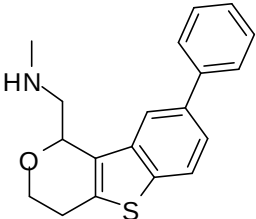
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
297		HCl	X	CL-EM: m/z 197 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 3,51-3,33 (m, 3H) , 2,94 (s, 3H) , 2,89- 2,85 (m, 2H) , 2,83 (s, 3H) , 2,13-1,90 (m, 4H) .
298		HCl	Q	CL-EM: m/z 196 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 6,88 (s, 1H) , 3,47- 3,38 (m, 1H) , 3,27- 3,26 (m, 1H) , 3,18- 3,09 (m, 2H) , 3,06- 2,97 (m, 2H) , 2,93- 2,83 (m, 1H) , 2,80- 2,68 (m, 1H) , 2,47- 2,38 (m, 1H) , 8,24- 2,22 (m, 3H) , 1,39- 1,36 (t, J = 7,29 Hz , 3H) .

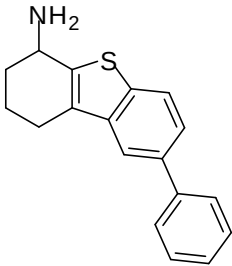
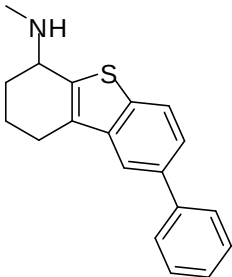
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
299		HCl	HH	CL-EM: m/z 202 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 6,89 (s, 1H), 3,45- 3,40 (m, 1H), 3,31- 3,29 (m, 1H), 3,09- 2,94 (m, 3H), 2,74- 2,65 (m, 4H), 2,28- 2,17 (m, 1H) .
300		HCl	Q	CL-EM: m/z 196 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 6,93 (s, 1H), 3,45- 3,39 (m, 1H), 3,28- 3,24 (m, 1H), 3,08- 2,98 (m, 2H), 2,94- 2,89 (m, 1H), 2,74- 2,68 (m, 4H), 2,64- 2,56 (m, 2H), 2,42- 2,32 (m, 1H), 1,29- 1,24 (t, J = 7,52 Hz, 3H) .

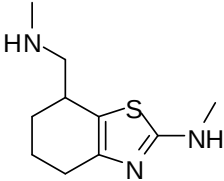
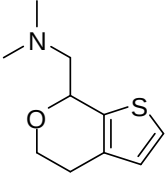
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
301		HCl	Q	CL-EM: m/z 196 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 3,39 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).
302		HCl	Q	CL-EM: m/z 236 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 6,89 (s, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,21-3,00 (m, 4H), 2,94-2,72 (m, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,23-2,22 (d, J = 0,96 Hz, 3H), 2,02-1,81 (m, 5H), 1,59 (s, 1H).

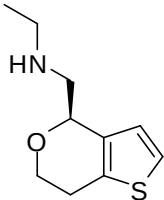
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
303		HCl	A	CL-EM: m/z 310 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,98-7,75 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,50-7,45 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 7,40- 7,37 (m, 1H), 5,29- 5,26 (m, 1H), 4,47- 4,41 (m, 1H), 4,06- 4,00 (m, 1H), 3,63- 3,58 (m, 1H), 3,45- 3,38 (m, 1H), 3,63- 3,38 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

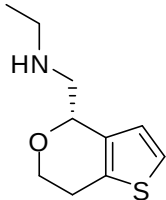
No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
304		HCl	FF	CL-EM: m/z 296 (MH⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,97-7,94 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,65-7,62 (dd, J = 8,37 Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,51-7,48 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 5,37-5,34 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 4,81-4,25 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,32-3,01 (m, 2H) .

No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
305		HCl	FF	CL-EM: m/z 310 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,96-7,91 (m, 2H), 7,74-7,71 (d, J = 7,11 Hz, 2H), 7,65- 7,62 (dd, J = 8,40 Hz, 1,68 Hz, 1H), 7,50-7,48 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 7,40- 7,37 (m, 1H), 5,43- 5,40 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 4,84-4,28 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,77-3,72 (dd, J = 13,07 Hz, J = 2,60 Hz, 1H), 3,53- 3,33 (m, 1H), 3,32- 3,03 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
306		HCl	II	CL-EM: m/z 280 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 7,87-7,84 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,58- 7,57 (d, J = 1,80 Hz, 3H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 3H) .
307		HCl	II	CL-EM: m/z 294 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,51-7,46 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 7,40- 7,38 (m, 1H), 4,67- 4,65 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,61 (s, 2H) .

No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
308		2HCl	X	CL-EM: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 3,49-3,43 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,62-2,61 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 4H).
309		formato	B	CL-EM: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,33 (d, J = 1,2, 0,7 Hz, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,04 (dd, J = 1,2, 0,3 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,25 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H).

No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
310		HCl	SC; FME da Separação por CFS do Composto 13, usando Hx:MeOH:EtO H (2:1:1) isocrático 10% em CO ₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	CG-EM m/z 139 (M ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ⁶): δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 5,03- 5,00 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,52-3,48 (d, J = 12,43 Hz, 1H), 3,13-2,72 (m, 5H), 1,25-1,20 (t, J = 7,26 Hz, 3H).

No. Comp.	Estrutura	Sal ou BL*	Método de Preparo	Dados Analíticos
311		HCl	SC; SME da Separação por CFS do Composto 13, usando Hx:MeOH:EtO H (2:1:1) isocrático 10% em CO ₂ sobre um LUX Cellulose 2 da Phenomenex de 4,6 x 100 mm e fluxo de 4 mL/min	CG-EM m/z 139 (M ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ⁶): δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 5,03- 5,00 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,52-3,48 (d, J = 12,43 Hz, 1H), 3,13-2,72 (m, 5H), 1,25-1,20 (t, J = 7,26 Hz, 3H).

* FB é a abreviação de "base livre".

D. Modelos animais

[0421] A atividade típica de antipsicótico dos compostos foi avaliada em camundongos usando os Modelos de hiperatividade PCP e de inibição pré-pulso (IPP) de esquizofrenia.

1. Métodos

[0422] Animais: Camundongos machos C57BI/6J do Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) foram usados. Com receita, os

camundongos receberam números de referência únicos (marcados no rabo) e foram alojados em grupo com 4 camundongos por gaiola em galiolas ventiladas OptiMICE. Todos os animais permaneceram alojados em grupos de quatro durante o tempo de estudo. Todos os camundongos foram aclimatados ao espaço colonial por pelo menos duas semanas antes dos testes. Durante o período de aclimação, os camundongos foram examinados regularmente, tratados e pesados para assegurar saúde adequada e adequabilidade. Os animais foram mantidos em um ciclo 12/12 claridade/escuridão. A temperatura ambiente foi mantida entre 20 e 23°C com a umidade relativa mantida entre 30% e 70%. Ração e água foram providas *ad libitum* pela duração do estudo. Em cada teste, os animais foram aleatoriamente escolhidos dentre os grupos de tratamento.

2. Hiperatividade PCP

[0423] As câmaras de campo aberto foram câmaras acrílicas quadradas (27,3 x 27,3 x 20,3 cm; Med Associates Inc., St Albans, VT) circundadas por feixes de luz infravermelha (16 x 16 x 16) para medir a atividade horizontal e vertical. A análise foi configurada para dividir o campo aberto em uma zona central e periférica. A distância percorrida foi medida nas quebras de feixe horizontais, à medida que o camundongo percorreu, enquanto que a atividade de criação foi medida pelas quebras de feixe verticais.

[0424] Os camundongos foram injetados com veículo, composto teste, ou clozapina (1 mg/kg;i.p) e posicionados nas câmaras de campo aberto para uma medida de 30 min da atividade base. Os camundongos foram, então, injetados ou com água ou PCP (5 mg/kg ;i.p) e posicionados de volta nas câmaras de campo aberto para

uma sessão de 60 minutos. Ao fim de cada sessão teste de campo aberto, as câmaras de campo aberto foram limpas por completo.

3. Inibição Pré-Pulso de Sobressalto

[0425] O sobressalto acústico é uma resposta reflexa não-condicionada a um estímulo auditivo externo. Inibição pré-pulso de sobressalto (IPP) refere-se à redução da resposta de sobressalto causada pela apresentação de um estímulo auditivo de baixa intensidade antes do estímulo de sobressalto. O paradigma de IPP é usado para estudo da esquizofrenia e ação antipsicótica devido às similaridades entre os resultados de estudos com humanos e roedores. A IPP tem sido usada como uma ferramenta para a avaliação de deficiências no aparelho sensorio-motor observadas na esquizofrenia e para reastrear medicamentos antipsicóticos em potencial. Várias drogas psicotomiméticas, tal como PCP, podem romper a IPP. Em camundongos, medicamentos antipsicóticos, tal como clozapina, podem reverter o rompimento de IPP induzido por PCP.

[0426] Camundongos foram posicionados nas câmaras IPP (Med Associates) para uma sessão de 5 minutos de habituação de ruído branco (70 dB). Após o período de habituação, a sessão de teste foi iniciada. A sessão iniciou com um bloco de habituação de 6 apresentações de somente estímulo de sobressalto, seguido de 10 blocos de IPP, cada qual consistiu de 6 tipos diferentes de ensaios. Tipos de ensaio foram: 'nulo' (sem estímulos), 'sobressalto' (120 dB), 'sobressalto mais pré-pulso' (4,8 e 12 dB sobre ruído de fundo, isto é, 74, 78 ou 82 dB) e 'pré-pulso' (82 dB). Tipos de ensaio foram apresentados em uma ordem aleatória em cada bloco. Cada ensaio iniciou com um período livre de estímulo de 50 ms durante o qual movimentos base foram

registrados. Isto foi seguido de um período subsequente de 20 ms durante o qual o estímulo de pré-pulso foi apresentado e as respostas ao pré-pulso medidas. Após um período adicional de 100 ms, o estímulo de sobressalto foi apresentado por 40 ms e as respostas registradas por 100 ms a partir do início do sobressalto. As respostas foram amostradas a cada ms. O intervalo entre ensaios foi variável com uma média de 15 s (faixa entre 10 e 20 s). Em ensaios de 'sobressalto', a resposta básica de sobressalto auditivo foi medida. A resposta básica de sobressalto foi calculada como a média de resposta de sobressalto de todos os ensaios de 'sobressalto' (isto é, excluindo o primeiro bloco de habituação). Em ensaios 'sobressalto mais pré-pulso', o grau de inibição do sobressalto normal foi calculado e expresso como uma porcentagem da resposta básica de sobressalto.

[0427] Os camundongos foram tratados com veículo, haloperidol (1 mg/kg;i.p) ou composto teste 30 minutos antes do teste de IPP. Os compartimentos de IPP foram limpos seguindo cada teste.

4. Resultados

Tabela 1: Efeitos dos Compostos na Inibição Pré-Pulso em Camundongos

Composto/Doses	Efeito
Composto 5	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Composto 58	

Composto/Doses	Efeito
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+
100 mg/kg	+++
Composto 57	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	++
Composto 4	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Composto 27	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 28	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Composto 1	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++

Composto/Doses	Efeito
100 mg/kg	+++
Composto 2	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Composto 3	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	-
Composto 10	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Composto 75	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 76	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 13	

Composto/Doses	Efeito
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Composto 140	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 78	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 158	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Composto 130	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Composto 131	
3 mg/kg	-

Composto/Doses	Efeito
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Composto 171	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Composto 172	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Composto 129	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Composto 310	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Composto 205	
3 mg/kg	-

Composto/Doses	Efeito
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Composto 311	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Composto 213	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Composto 170	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Composto 242	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Composto 127	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++

Composto/Doses	Efeito
Composto 102	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-

*P<0,05 versus veículo

-: Sem mudança na IPP

+: Aumento significativo em IPP em uma intensidade pré-pulso (valor de P<0,05)

++: Aumento significativo em IPP em duas intensidades pré-pulso (valor de P<0,05)

+++: Aumento significativo em IPP em três intensidades pré-pulso (valor de P<0,05)

Tabela 2: Efeitos dos Compostos nas Respostas de Hiperatividade Induzida por PCP em Camundongos

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
Composto 4	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
Composto 27	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	-
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 28	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 2	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	-
Composto 3	
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	-
100 mg/kg Composto + PCP	-

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
Composto 1	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	-
Composto 5	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 57	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 58	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 10	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 75	
10 mg/kg Composto + PCP	+

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
30 mg/kg Composto + PCP	-
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 76	
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	-
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 140	
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	-
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 78	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 129	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 130	

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 119	
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 158	
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
100 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 131	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 171	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	-
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 172	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	-
Composto 127	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	-
Composto 310	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	-
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
Composto 311	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 205	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 213	
0,3 mg/kg Composto + PCP	+
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 170	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	-
3 mg/kg Composto + PCP	-

Composto/Doses	Distância Total Percorrida (cm)
10 mg/kg Composto + PCP	-
30 mg/kg Composto + PCP	-
Composto 242	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+
Composto 102	
0,3 mg/kg Composto + PCP	-
1 mg/kg Composto + PCP	+
3 mg/kg Composto + PCP	+
10 mg/kg Composto + PCP	+
30 mg/kg Composto + PCP	+

* $P < 0,05$ versus veículo + PCP

-: Sem mudança na IPP

+: Inibição significativa da hiperatividade PCP (valor de $P < 0,05$)

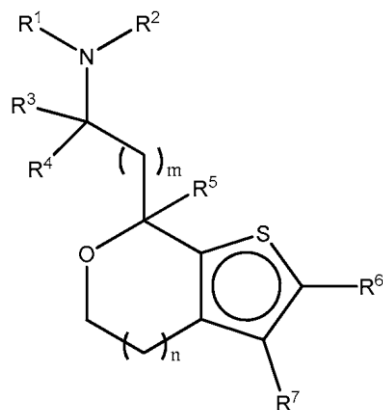
[0428] As modalidades descritas acima têm a intenção de serem meramente exemplificativas e aqueles versados na técnica reconhecerão ou serão capazes de verificar, usando não mais que rotinas experimentais, diversos equivalentes dos compostos específicos, materiais e procedimentos. Todos os tais

equivalentes são considerados parte do escopo da descrição e são englobados pelas reivindicações em anexo.

[0429] Todas as patentes, pedidos de patente e publicações referidos no presente são aqui incorporados em sua integridade. Citação ou identificação de qualquer referência neste pedido não é um consentimento de que tal referência está disponível como estado da técnica para este pedido. O escopo completo desta descrição é melhor entendido com referência às reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pela fórmula:



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que

R^1 e R^2 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila(C_{1-4});

R^3 e R^4 são, independentemente um do outro, (i) hidrogênio ou alquila(C_{1-4}) ou (ii) R^3 e R^4 formam, junto com o átomo ao qual eles estão ligados, uma heterociclila monocíclica de 3 a 8 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S e N e os átomos restantes no anel são átomos de carbono opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} , e R^4 é hidrogênio ou alquila(C_{1-4}); ou (iii) R^3 e R^4 são combinados juntos para formar uma ligação dupla e, junto com R^1 e/ou R^2 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um anel aromático com um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} ;

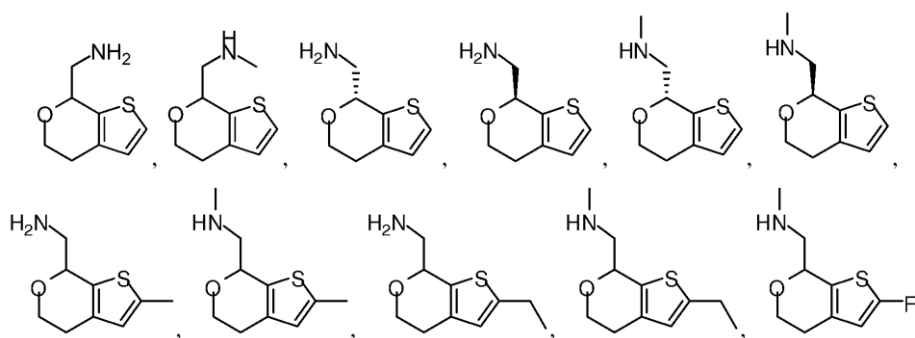
R^5 é hidrogênio;

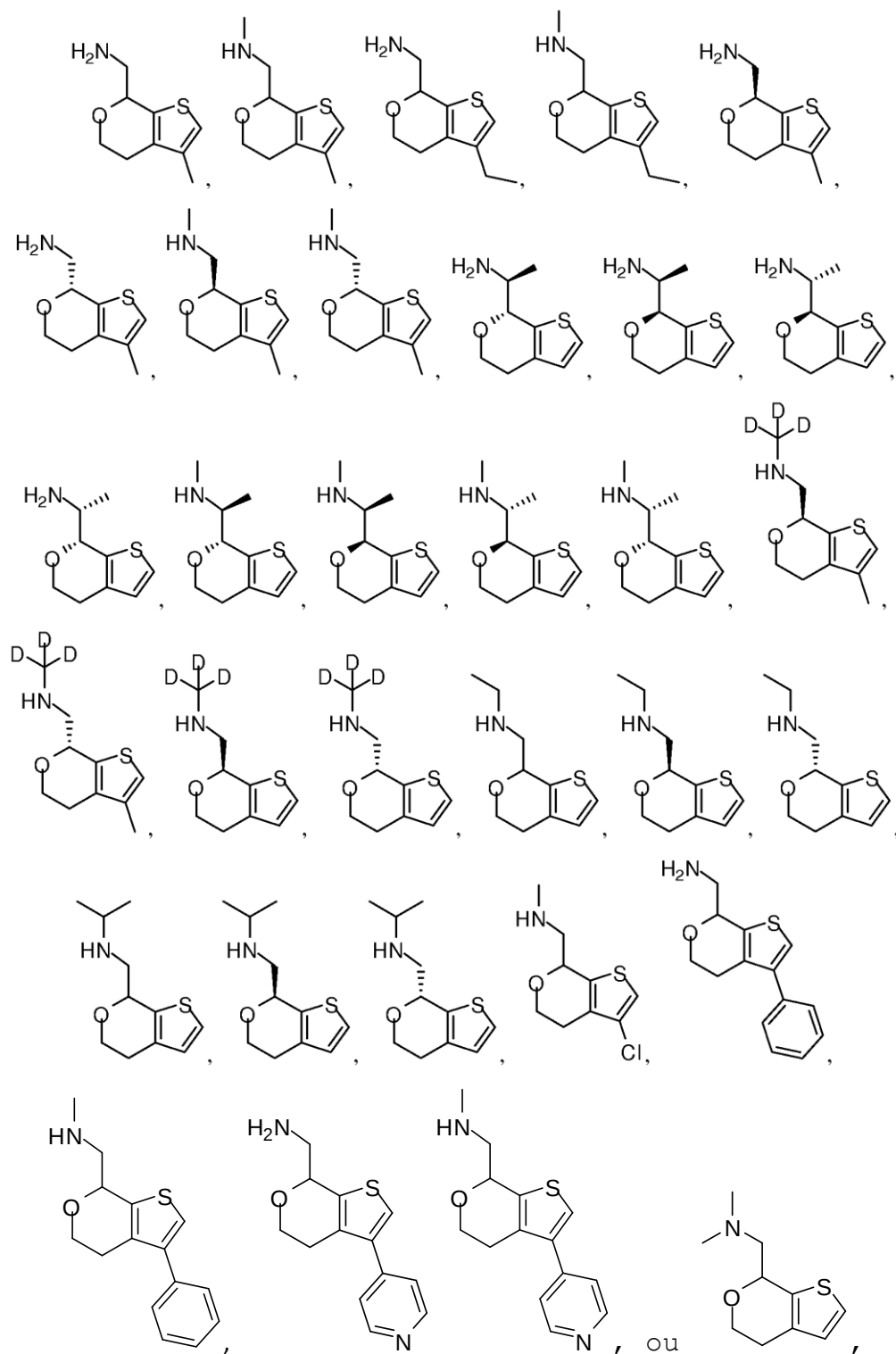
R^6 e R^7 são, independentemente um do outro, hidrogênio, halo, (C_{1-20}) alquila, (C_{6-20}) arila, (C_{3-20}) cicloalquila, ou heteroarila contendo pelo menos um anel aromático com um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N;

m é 0; e

n é 1.

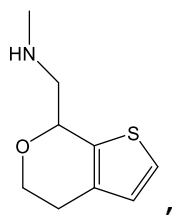
2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por R^1 e R^2 serem independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila C_1-C_4 ; e R^6 e R^7 serem, independentemente um do outro, hidrogênio, halo ou alquila C_1-C_4 .
3. Composto de acordo com a reivindicação 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por R^3 e R^4 serem, independentemente um do outro, hidrogênio; e R^6 e R^7 serem, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila C_1-C_4 .
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser:





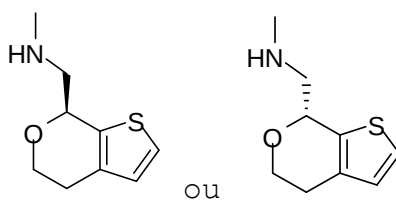
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto caracterizado pela fórmula:



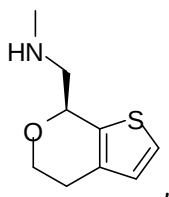
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto caracterizado pela fórmula:



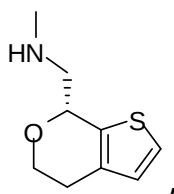
ou uma mistura das mesmas, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto caracterizado pela fórmula:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto caracterizado pela fórmula:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por:

(i) R^1 e R^3 formarem, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, um anel heterociclila monocíclico de 3 a 8 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S e N e os átomos restantes no anel são átomos de carbono opcionalmente substituído com alquila C_1-C_6 , e R^4 ser hidrogênio ou alquila C_1-C_6 ; ou

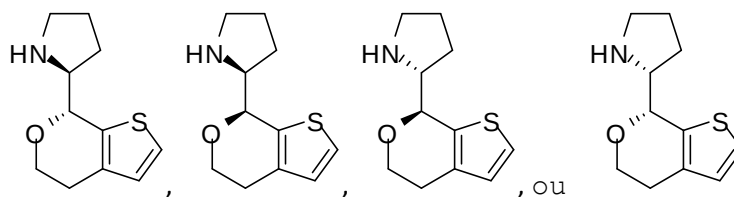
(ii) R^3 e R^4 serem combinados para formar uma dupla ligação e, junto com R^1 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um anel aromático com um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N opcionalmente substituída alquila C_1-C_6 ; e

R^2 ser hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou ausente.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por R^2 ser hidrogênio ou metila; R^6 e R^7 serem cada um independentemente do outro hidrogênio, flúor, cloro, metila, CF_3 , etila, propila, isopropila, fenila, piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, metoxila ou dimetilamino; R^1 e R^3 em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formarem heterociclila monocíclica de 3 a 8 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S e N e os átomos restantes no anel são átomos de carbono opcionalmente substituída com alquila C_1-C_6 ; e R^4 ser hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila.

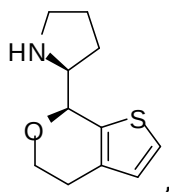
11. Composto de acordo com a reivindicação 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por R^1 e R^3 formarem, junto com os átomos aos quais eles estão ligados uma pirrolidinila opcionalmente substituída.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o composto ser:



ou uma mistura destes, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o composto ser

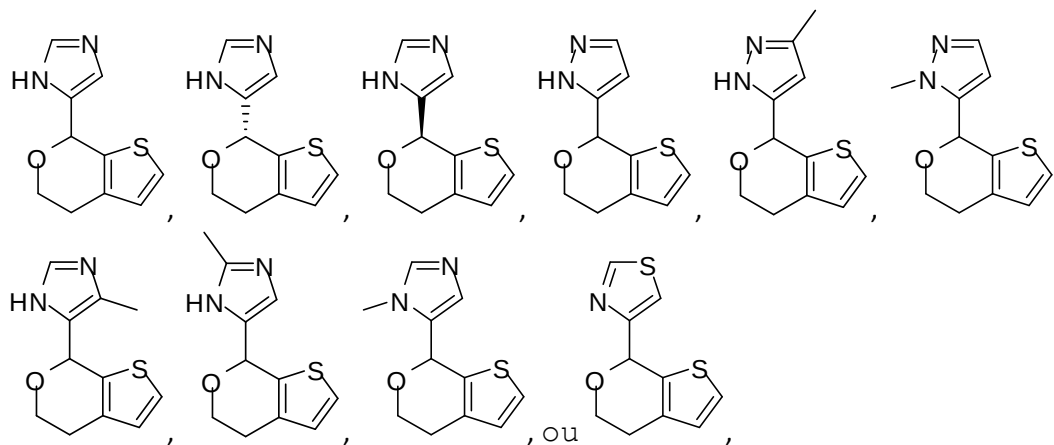


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 9 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado por R² ser hidrogênio ou metila; e R⁶ e R⁷ serem independentemente um do outro hidrogênio, flúor, cloro, metila, CF₃, etila, propila, isopropila, fenila, piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, metoxila, ou dimetilamino.

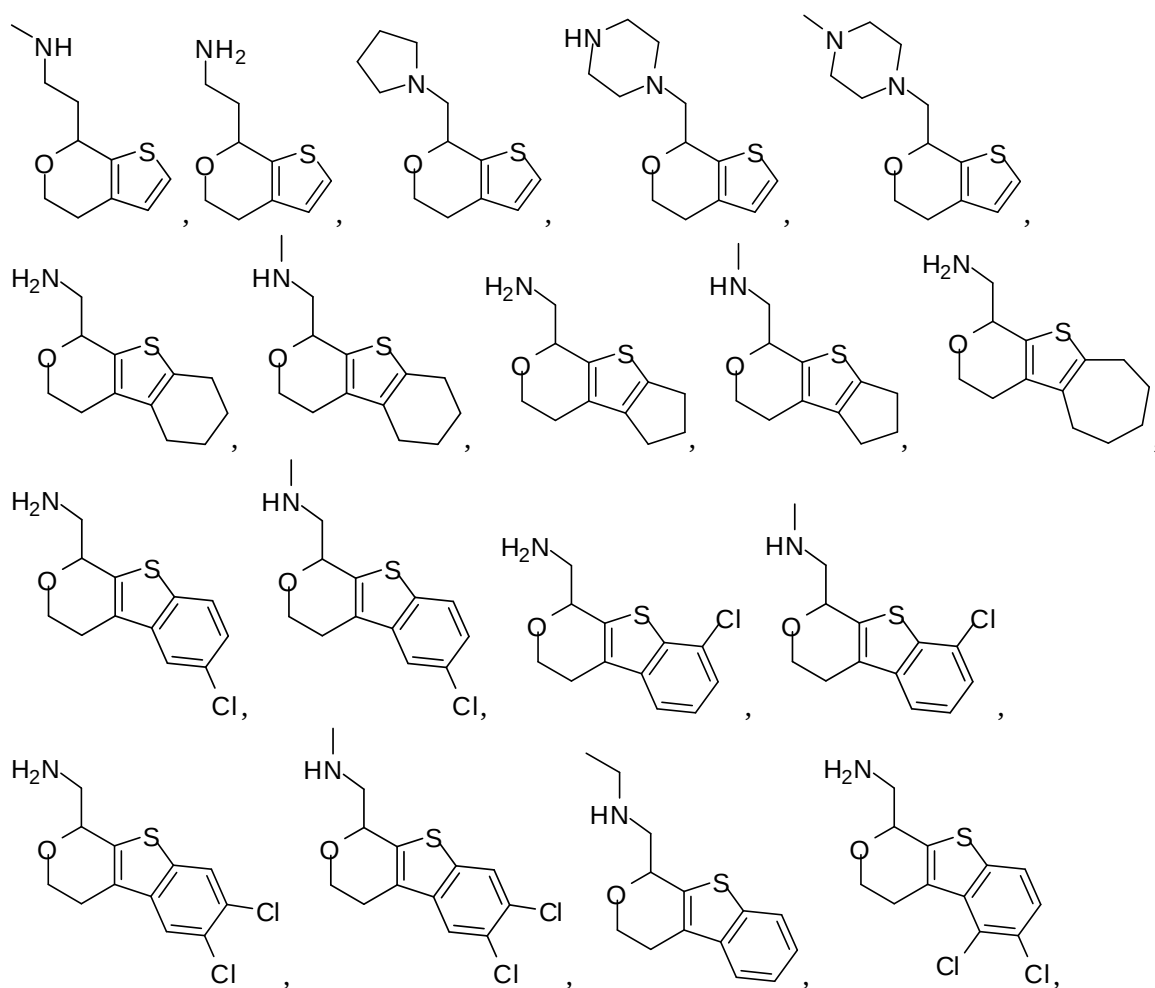
15. Composto de acordo com a reivindicação 14 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado por R³ e R⁴ serem combinados para formar uma dupla ligação e, junto com R¹ e os átomos aos quais eles estão ligados, formarem imidazola, pirazolila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com alquila C₁-C₆.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o composto ser:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

17. Composto caracterizado por ser selecionado a partir de:



esquizóide, transtorno de personalidade esquizotípica, sintomas negativos de esquizofrenia, esquizofrenia adjuvante, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a um estado médico geral, psicose induzida por drogas, transtorno psicoafetivo, agressão, delírio, psicose de Parkinson, psicose excitativa, síndrome de Tourette, psicose orgânica ou NOS, convulsão, agitação, agitação de mal de Alzheimer, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de comportamento, doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, discinesia, doença de Huntington, demência, psicose relacionada a demência, transtorno de humor, ansiedade, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno afetivo, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo maior adjuvante, distímia, transtorno bipolar, transtorno maníaco, transtorno afetivo sazonal, transtorno de déficit de atenção, transtorno hiperativo de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, vertigem, epilepsia, dor, dor neuropática, sensibilização acompanhando dor neuropática, dor inflamatória, fibromialgia, enxaqueca, dificuldade cognitiva, dificuldade cognitiva associada com esquizofrenia, transtorno de movimento, síndrome da perna inquietada, esclerose múltipla, transtorno do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência excessiva durante o dia, descompensação horária, efeitos colaterais de sonolência com medicamentos, insônia, abuso ou dependência de substância, vício, transtorno alimentar, disfunção sexual, hipertensão, vômito, doença de Lesch-Nyhan, doença de Wilson, autismo, transtorno no espectro do autismo, transtorno de personalidade, doença de Huntington e disforia pré-menstrual.

21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o sujeito ser um humano.
22. Uso de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado por o distúrbio ser psicose ou esquizofrenia.
23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o distúrbio ser psicose.
24. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o distúrbio ser esquizofrenia.
25. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por o distúrbio ser psicose de Parkinson.
26. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por o distúrbio ser transtorno bipolar.
27. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por o dito transtorno de espectro esquizofrênico ser esquizofrenia, transtorno de personalidade esquizóide, ou transtorno de personalidade esquizotípica.
28. Uso de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado por a dita doença neurológica ou transtorno ser agitação ou psicose de mal de Alzheimer, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno obsessivo-compulsivo.
29. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por a referida psicose ser psicose orgânica, psicose induzida por drogas, psicose de Parkinson ou psicose excitativa.
30. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o referido distúrbio bipolar ser um transtorno depressivo bipolar.

31. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto conforme definido na reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada por compreender ainda um ou mais agentes ativos adicionais.

33. Uso de um composto conforme definido na reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser para preparação de um medicamento para tratar, prevenir ou gerenciar um distúrbio neurológico de um sujeito, em que o distúrbio é esquizofrenia, transtorno de espectro esquizofrênico, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crônica, esquizofrenia NOS, transtorno de personalidade esquizóide, transtorno de personalidade esquizotípica, sintomas negativos de esquizofrenia, esquizofrenia adjuvante, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a um estado médico geral, psicose induzida por drogas, transtorno psicoafetivo, agressão, delírio, psicose de Parkinson, psicose excitativa, síndrome de Tourette, psicose orgânica ou NOS, convulsão, agitação, agitação de mal de Alzheimer, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de comportamento, doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, discinesia, doença de Huntington, demência, psicose relacionada a demência, transtorno de humor, ansiedade, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno afetivo, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo maior adjuvante, distímia, transtorno bipolar, transtorno maníaco,

transtorno afetivo sazonal, transtorno de déficit de atenção, transtorno hiperativo de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, vertigem, epilepsia, dor, dor neuropática, sensibilização acompanhando dor neuropática, dor inflamatória, fibromialgia, enxaqueca, dificuldade cognitiva, dificuldade cognitiva associada com esquizofrenia, transtorno de movimento, síndrome da perna inquieta, esclerose múltipla, transtorno do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência excessiva durante o dia, descompensação horária, efeitos colaterais de sonolência com medicamentos, insônia, abuso ou dependência de substância, vício, transtorno alimentar, disfunção sexual, hipertensão, vômito, doença de Lesch-Nyhan, doença de Wilson, autismo, transtorno no espectro do autismo, transtorno de personalidade, doença de Huntington e disforia pré-menstrual.

34. Uso, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o referido sujeito ser um humano.

35. Uso, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado por o distúrbio ser psicose ou esquizofrenia.

36. Uso, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o distúrbio ser psicose.

37. Uso, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o distúrbio ser esquizofrenia.

38. Uso, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o distúrbio ser a psicose de Parkinson.

39. Uso, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o distúrbio ser distúrbio bipolar.

40. Uso, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o referido distúrbio do espectro da esquizofrenia ser esquizofrenia, distúrbio da personalidade esquizóide ou distúrbio da personalidade esquizotípica.

41. Uso, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado por a referida doença ou distúrbio neurológico ser agitação ou psicose da doença de Alzheimer, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizado ou transtorno obsessivo-compulsivo.

42. Uso, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por a referida psicose ser psicose orgânica, psicose induzida por drogas, psicose de Parkinson ou psicose excitativa.

43. Uso, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por o referido distúrbio bipolar ser um transtorno depressivo bipolar.

44. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 5, 6 ou 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada por compreender ainda um ou mais agentes ativos adicionais.

46. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 5, 6 ou 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar, prevenir ou gerenciar um distúrbio neurológico para um sujeito, em que o distúrbio é esquizofrenia, transtorno de espectro esquizofrênico, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crônica, esquizofrenia NOS, transtorno de personalidade

esquizóide, transtorno de personalidade esquizotípica, sintomas negativos de esquizofrenia, esquizofrenia adjuvante, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a um estado médico geral, psicose induzida por drogas, transtorno psicoafetivo, agressão, delírio, psicose de Parkinson, psicose excitativa, síndrome de Tourette, psicose orgânica ou NOS, convulsão, agitação, agitação de mal de Alzheimer, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de comportamento, doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, discinesia, doença de Huntington, demência, psicose relacionada a demência, transtorno de humor, ansiedade, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno afetivo, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo maior adjuvante, distímia, transtorno bipolar, transtorno maníaco, transtorno afetivo sazonal, transtorno de déficit de atenção, transtorno hiperativo de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, vertigem, epilepsia, dor, dor neuropática, sensibilização acompanhando dor neuropática, dor inflamatória, fibromialgia, enxaqueca, dificuldade cognitiva, dificuldade cognitiva associada com esquizofrenia, transtorno de movimento, síndrome da perna inquietada, esclerose múltipla, transtorno do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência excessiva durante o dia, descompensação horária, efeitos colaterais de sonolência com medicamentos, insônia, abuso ou dependência de substância, vício, transtorno alimentar, disfunção sexual, hipertensão, vômito, doença de Lesch-Nyhan, doença de Wilson, autismo, transtorno no espectro do autismo, transtorno de personalidade, doença de Huntington e disforia pré-menstrual.

47. Uso, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por o referido sujeito ser um humano.

48. Uso, de acordo com a reivindicação 46 ou 47, caracterizado por o distúrbio ser psicose ou esquizofrenia.

49. Uso, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado por o distúrbio ser psicose.

50. Uso, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado por o distúrbio ser esquizofrenia.

51. Uso, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por o distúrbio ser a psicose de Parkinson.

52. Uso, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por o distúrbio ser distúrbio bipolar.

53. Uso, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por o referido distúrbio do espectro da esquizofrenia ser esquizofrenia, distúrbio da personalidade esquizóide ou distúrbio da personalidade esquizotípica.

54. Uso, de acordo com a reivindicação 46 ou 47, caracterizado por a referida doença ou distúrbio neurológico ser agitação ou psicose da doença de Alzheimer, depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizado ou transtorno obsessivo-compulsivo.

55. Uso, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado por a referida psicose ser psicose orgânica, psicose induzida por drogas, psicose de Parkinson ou psicose excitante.

56. Uso, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado por o referido distúrbio bipolar ser um transtorno depressivo bipolar.