



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

(21) BR 112020012319-6 A2



(22) Data do Depósito: 18/12/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/11/2020

(54) **Título:** COMPOSTOS MACROCÍCLICOS PARA TRATAR DOENÇA

(51) **Int. Cl.:** C07D 491/18.

(30) **Prioridade Unionista:** 05/09/2018 US 62/727,124; 13/12/2018 US 62/779,283; 19/12/2017 US 62/607,528.

(71) **Depositante(es):** TURNING POINT THERAPEUTICS, INC..

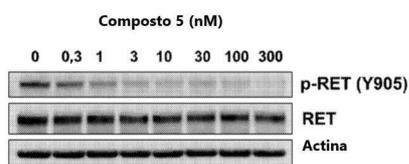
(72) **Inventor(es):** EVAN W. ROGERS; JINGRONG JEAN CUI; DAYONG ZHAI; HAN ZHANG; JANE UNG; WEI DENG; JEFFREY WHITTEN.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018066158 de 18/12/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/126121 de 27/06/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 18/06/2020

(57) **Resumo:** A presente divulgação refere-se a certos derivados macrocíclicos, composições farmacêuticas que os contêm e métodos de usá-los para tratar doenças, como câncer.



“COMPOSTOS MACROCÍCLICOS PARA TRATAR DOENÇA”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade nos termos 35 USC. § 119 (e) do Pedido Provisório nº de Série US 62/607.528, depositado em 19 de dezembro de 2017, Pedido Provisório nº de Série US 62/727.124, depositado em 5 de setembro de 2018, e Pedido Provisório nº de Série US 62/779.283, depositado em 13 de dezembro de 2018, cujas divulgações completas são aqui incorporadas por referência.

CAMPO DA TÉCNICA

[0002] A presente divulgação refere-se a certos derivados macrocíclicos, composições farmacêuticas que os contêm e métodos de usá-los para tratar doenças, como câncer.

ANTECEDENTES

[0003] As proteínas quinases regulam várias funções na célula, incluindo o crescimento celular, proliferação e sobrevivência. A desregulação de proteína quinase é, muitas vezes, a causa de muitas doenças malignas sólidas (Manning G. et al., *Science*. 2002, 298, 1.912 a 1.934). O uso de inibidores de proteína quinase levou a benefícios clínicos substanciais em pacientes portadores de aberrações oncogênicas. Mais de trinta inibidores de proteína quinase foram aprovados para tratamento clínico de câncer (Berndt N. et al. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2017, 39: 126 a 132). RET é um receptor tirosina quinase que foi descoberto inicialmente em 1985 através da transfecção de células NIH3T3 com DNA de linfoma humano (Takahashi, M. et al. *Cell*. 1985, 42: 581 a 588.). O RET é expresso com seus níveis mais altos na embriogênese precoce (durante a qual desempenha diversos papéis em diferentes tecidos) e diminui para níveis relativamente baixos nos tecidos adultos normais (Pachnis, V., et al. *Desenvolvimento* 1993, 119, 1.005 a 1.017). O RET desempenha um papel crítico no desenvolvimento do sistema nervoso entérico e dos rins durante a embriogênese (Schuchardt, A. et al. *Nature* 1994, 367: 380 a 383). A ativação

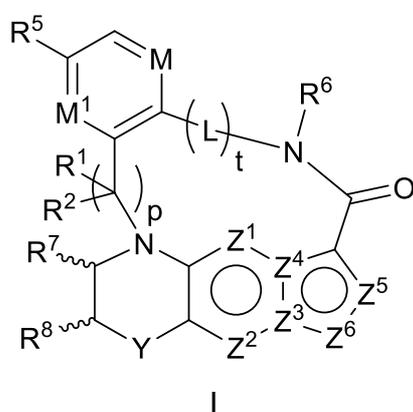
de RET regula vias de sinalização a jusante (RAS/MAPK/ERK, PI3K/AKT, e JAK-STAT, etc.), que conduz à proliferação, migração e diferenciação celular (Mulligan, LM. Nat Rev Cancer. 2014, 14 (3): 173 a 186).

[0004] Mutações ganho-de-função de RET com ativação constitutiva foram encontrados em tumores hereditários e esporádicos incluindo a ativação de mutações pontuais dentro da proteína RET de comprimento completo ou rearranjos genômicos que produzem oncoproteínas RET quiméricas no citosol. As mutações *RET* oncogênicas hereditárias são encontradas em neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2) incluindo câncer medular da tireoide (MTC) e MTC familiar com mais do que 80 variantes patogênicos abrangendo os éxons 5 a 16 *RET* relatados (Mulligan, LM. Nat Rev Cancer. 2014, 14 (3): 173 a 186). Entre eles, o RET M918T e o RET A883F são encontrados em 40 a 65% dos MTC esporádicos. As oncoproteínas de fusão RET quiméricas de mutação somática foram identificadas em tumores esporádicos. Os rearranjos *RET* são originalmente relatados em cânceres de tireoide papilares (PTCs) (Grieco, M. et al. Cell. 1990, 23; 60 (4): 557 a 563.). Os transcritos de fusão resultantes compostos pela extremidade 3' do domínio RET quinase e da extremidade 5' de genes parceiros separados (CCDC6, NCOA4, TRIM24, TRIM33, PRKAR1A, GOLGA5, KTN1, ERC1, MBD1 e TRIM27 etc.). As fusões RET são identificadas em aproximadamente 20% a 40% dos PTCs, e CCDC6–RET e NCOA4-RET são as fusões RET mais comumente identificadas em PTCs (Drilon A, et al., Nat Rev Clin Oncol. 14 de novembro de 2017. Doi: 10.1038/nrclinonc.2017.175). As fusões de gene RET também são encontradas em aproximadamente 1% a 2% do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) (Gainor JF, Shaw AT. Oncologist. 2013, 18 (7): 865 a 875) e mais de 50% das fusões RET no NSCLC são KIF5B–RET, representando a forma de fusão RET mais frequente. No entanto, os inibidores de RET têm relativamente baixas taxas de resposta e curta duração de tratamento no tratamento de pacientes com NSCLC com o gene de fusão KIF5B–RET em vários ensaios clínicos (Drilon, A. Nat Rev Clin Oncol. 14 de novembro de 2017. Doi:

10.1038/nrclinonc.2017.175). Foi relatado que a cinesina e domínios de quinase de ato KIF5B-RET em conjunto para estabelecer um microtúbulo emergente e o cubo de sinalização de Ret-SRC-EGFR-FGFR RAB-dependente de vesículas (Das TK e Cagan RL Cell Rep. 2017, 20 (10): 2.368 a 2.383). A inibição das quinases SRC terá o potencial para parar o recrutamento de múltiplos RTKs através do terminal N da proteína de fusão KIF5B-RET e a sinalização oncogênica para aumentar a eficiência terapêutica dos inibidores de RET. Além disso, a quinase da família tirosina Src regula proliferação celular MTC *in vitro* e media sinais de crescimento, aumentando a síntese de DNA e diminuindo a apoptose (Liu Z, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 3.503 a 3.509). Portanto, um inibidor duplo de RET e SRC representa uma intervenção terapêutica altamente desejada para atingir no máximo de sinalização de RET anormal em cânceres.

SUMÁRIO

[0005] Em um aspecto, a divulgação se refere a um composto da fórmula I



[0006] em que

[0007] L é independentemente -C(R¹)(R²)- ou X;

[0008] X é -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

[0009] cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila

mono ou bicíclica, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C_3 - C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6 - C_{10} arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ ou $-NO_2$;

[0010] M é CR^3 ou N;

[0011] M^1 é CR^4 ;

[0012] cada R^3 , R^4 e R^5 é, independentemente,

hidrogênio, deutério, halogênio, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R^4 e R^5 tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados

formam uma C₅-C₈ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, C₅-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0013] R⁶ é H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0014] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f},

-S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0015] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

[0016] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, ou -P(O)₂OR^e;

[0017] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila de 5 a 7 membros;

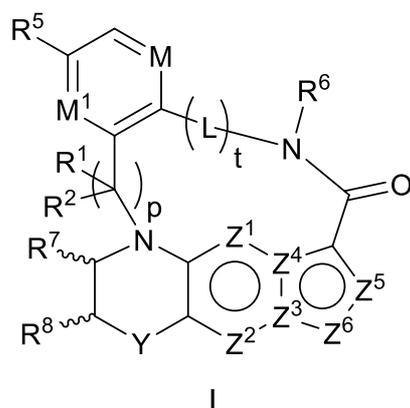
[0018] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH;

[0019] p é 1, 2, 3 ou 4; e

[0020] t é 1, 2, 3, 4 ou 5;

[0021] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0022] Em outro aspecto, a divulgação se refere a um composto da fórmula I



[0023] em que

[0024] L é independentemente -C(R¹)(R²)- ou X;

[0025] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

[0026] cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, ou -NO₂, ou R¹ e R² tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C₃-C₆ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -

$\text{NR}^e\text{S(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C(O)R}^e$, $-\text{C(O)OR}^e$, $-\text{C(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{PR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)R}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)}_2\text{R}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)OR}^e$, $-\text{P(O)}_2\text{OR}^e$, $-\text{CN}$ ou $-\text{NO}_2$;

[0027] M é CR^3 ou N;

[0028] M^1 é CR^4 ;

[0029] cada R^3 , R^4 e R^5 é, independentemente, hidrogênio, deutério, halogênio, $-\text{OR}^c$, $-\text{OC(O)R}^c$, $-\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC(=N)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OS(O)R}^c$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^c$, $-\text{OS(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S(O)R}^c$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^c$, $-\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C(O)OR}^d$, $-\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C(=N)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S(O)R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C(O)R}^c$, $-\text{C(O)OR}^c$, $-\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C(=N)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{PR}^c\text{R}^d$, $-\text{P(O)R}^c\text{R}^d$, $-\text{P(O)}_2\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P(O)OR}^c$, $-\text{P(O)}_2\text{OR}^c$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R^4 e R^5 tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados formam uma $\text{C}_5\text{-C}_8$ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heteroarila mono ou bicíclica, $\text{C}_5\text{-C}_8$ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC(O)R}^e$, $-\text{OC(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OC(=N)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OS(O)R}^e$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^e$, $-\text{OS(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S(O)R}^e$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $-\text{S(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C(O)R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C(O)OR}^f$, $-\text{NR}^e\text{C(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S(O)R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C(O)R}^e$, $-\text{C(O)OR}^e$, $-\text{C(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{PR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)R}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)}_2\text{R}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)}_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P(O)OR}^e$, $-\text{P(O)}_2\text{OR}^e$, $-\text{CN}$, ou $-\text{NO}_2$;

[0030] R^6 é H, deutério, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila,

heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0031] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0032] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

[0033] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f},

-NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, ou -P(O)₂OR^e;

[0034] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila de 5 a 7 membros;

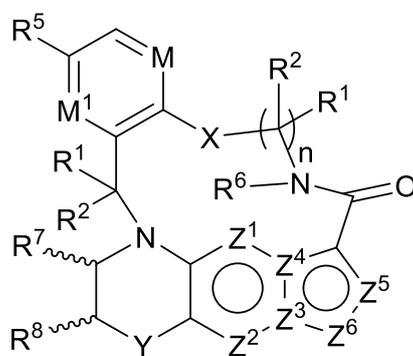
[0035] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH;

[0036] p é 1, 2, 3 ou 4; e

[0037] t é 1, 2, 3, 4 ou 5;

[0038] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0039] Em outro aspecto, a divulgação se refere a um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que tem a fórmula II



II

[0040] em que

[0041] M é CR³ ou N;

[0042] M¹ é CR⁴;

[0043] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

[0044] cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀

arila, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila e C_6-C_{10} arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alquila, $-OC(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OC(=N)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1-C_6$ alquila, $-OS(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)C_1-C_6$ alquila, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHC(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHC(O)OC_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)OC_1-C_6$ alquila, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)OH$, $-NHS(O)C_1-C_6$ alquila, $-NHS(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHS(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-C(O)C_1-C_6$ alquila, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ alquila, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-SC_1-C_6$ alquila, $-S(O)C_1-C_6$ alquila, $-S(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-S(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-S(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OS(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OS(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-P(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-P(O)(C_1-C_6$ alquila) $_2$, C_3-C_6 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

[0045] R^3 , R^4 e R^5 são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C_1-C_6 alquila, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ alquila, $-NHC_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquila) $_2$ ou $-CF_3$;

[0046] R^6 é H, C_1-C_6 alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente

substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila ou heterocicloalquila monocíclica de 5 a 7 membros;

[0047] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila),

-P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂;

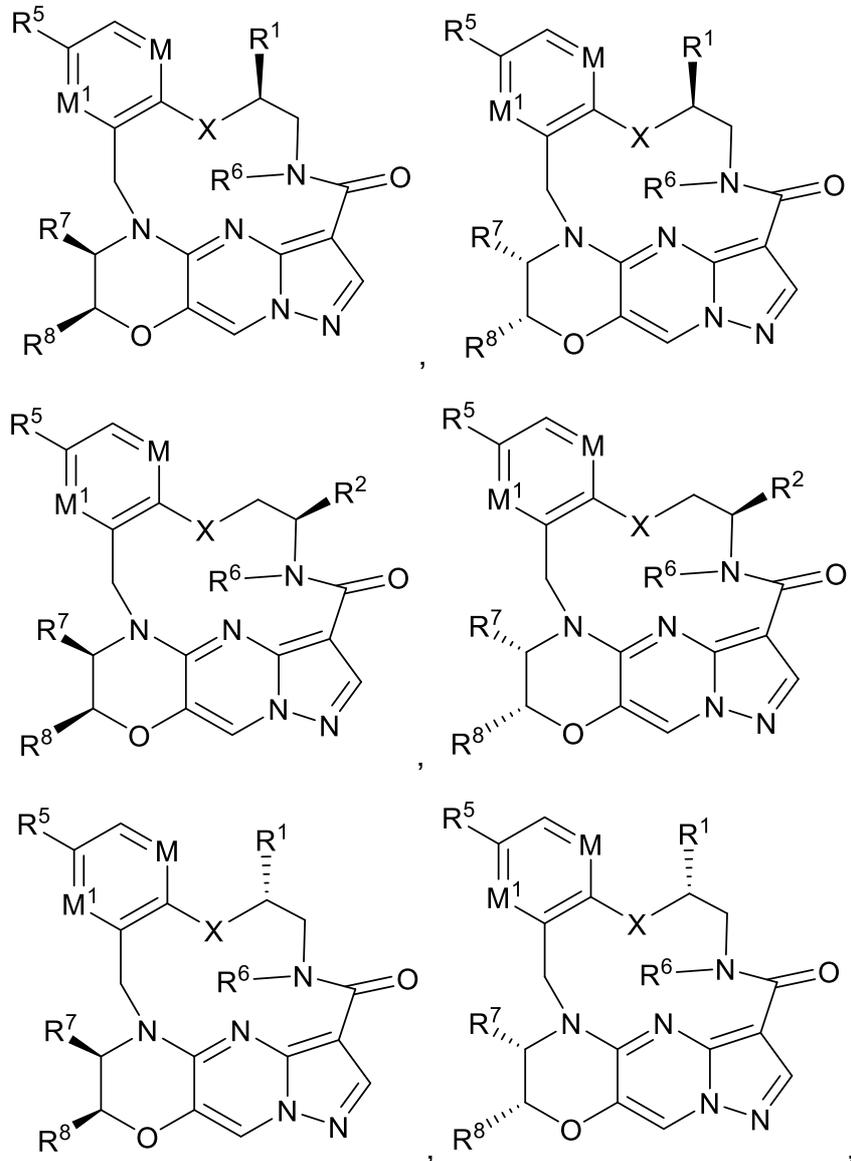
[0048] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

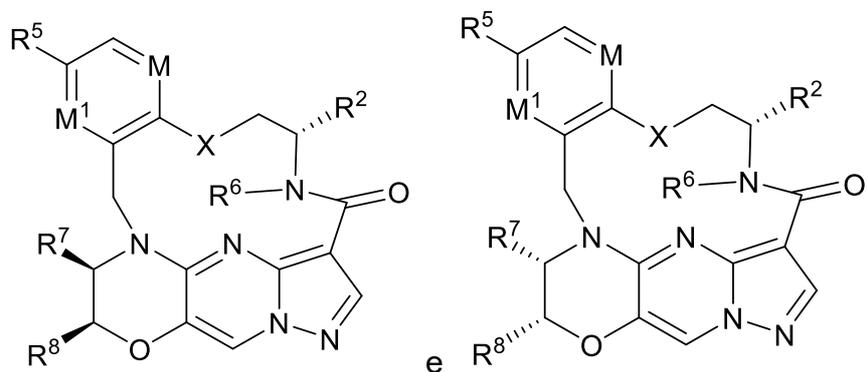
[0049] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OC₁-C₆ alquila ou -P(O)₂OC₁-C₆ alquila;

[0050] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH; e

[0051] n é 2 ou 3.

[0052] Em outro aspecto, a divulgação se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em





- [0053] em que
 [0054] M é CR³ ou N;
 [0055] M¹ é CR⁴;
 [0056] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;
 [0057] R¹ e R² são cada um, independentemente, H,

deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila e C₆-C₁₀ arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆

alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

[0058] R³, R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C₁-C₆ alquila, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NHC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquila)₂ ou -CF₃;

[0059] R⁶ é H, C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila ou heterocicloalquila monocíclica de 5 a 7 membros;

[0060] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH₂,

-S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂;

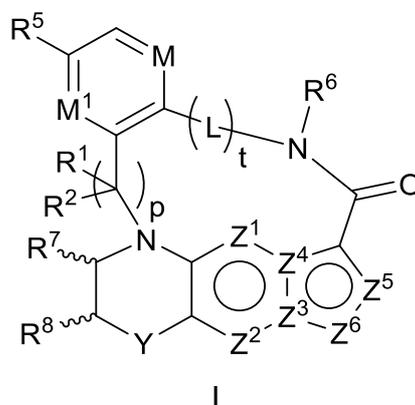
[0061] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰; e

[0062] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆

alquila, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OH$, $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(C_1C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHC(O)NH(C_1C_6 \text{ alquila})$, $-NHC(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH_2$, $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)NH_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$ ou $-P(O)_2OC_1-C_6 \text{ alquila}$.

[0063] Modalidades, características e vantagens adicionais da divulgação serão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir e através da prática da divulgação. Os compostos da presente divulgação podem ser descritos como modalidades em qualquer uma das seguintes cláusulas enumeradas. Será entendido que qualquer uma das modalidades aqui descritas pode ser usada em conexão com quaisquer outras modalidades aqui descritas, na medida em que as modalidades não se contradigam.

[0064] 1. Um composto da fórmula I



[0065] em que

[0066] L é independentemente $-C(R^1)(R^2)-$ ou X;

[0067] X é $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ ou $-S(O)_2-$;

[0068] cada R^1 e R^2 é, independentemente, H, deutério, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C_3-C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ ou $-NO_2$;

[0069] M é CR^3 ou N;

[0070] M^1 é CR^4 ;

[0071] cada R^3 , R^4 e R^5 é, independentemente, hidrogênio, deutério, halogênio, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$,

-NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R⁴ e R⁵ tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados formam uma C₅-C₈ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, C₅-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0072] R⁶ é H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0073] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila

de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0074] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

[0075] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, ou -P(O)₂OR^e;

[0076] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila de 5 a 7 membros;

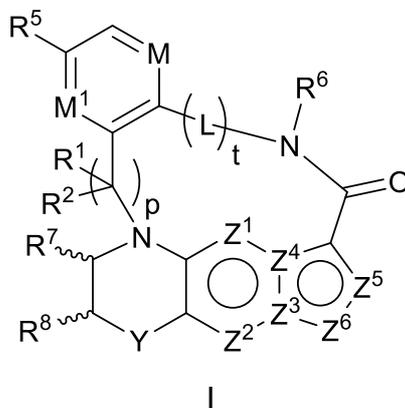
[0077] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH;

[0078] p é 1, 2, 3 ou 4; e

[0079] t é 1, 2, 3, 4 ou 5;

[0080] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0081] 1a. Um composto da fórmula I



[0082] em que

[0083] L é independentemente -C(R¹)(R²)- ou X;

[0084] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

[0085] cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, ou -NO₂, ou R¹ e R² tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C₃-C₆ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -OR^e, -

OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^{eC(O)R^f}, -NR^{eC(O)OR^f}, -NR^{eC(O)NR^{eR^f}}, -NR^{eS(O)R^f}, -NR^{eS(O)₂R^f}, -NR^{eS(O)NR^{eR^f}}, -NR^{eS(O)₂NR^{eR^f}}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN ou -NO₂;

[0086] M é CR³ ou N;

[0087] M¹ é CR⁴;

[0088] cada R³, R⁴ e R⁵ é, independentemente, hidrogênio, deutério, halogênio, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^{cR^d}, -OC(=N)NR^{cR^d}, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^{cR^d}, -OS(O)₂NR^{cR^d}, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^{cR^d}, -S(O)₂NR^{cR^d}, -NR^{cR^d}, -NR^{cC(O)R^d}, -NR^{cC(O)OR^d}, -NR^{cC(O)NR^{cR^d}}, -NR^{cC(=N)NR^{cR^d}}, -NR^{cS(O)R^d}, -NR^{cS(O)₂R^d}, -NR^{cS(O)NR^{cR^d}}, -NR^{cS(O)₂NR^{cR^d}}, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^{cR^d}, -C(=N)NR^{cR^d}, -PR^{cR^d}, -P(O)R^{cR^d}, -P(O)₂R^{cR^d}, -P(O)NR^{cR^d}, -P(O)₂NR^{cR^d}, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R⁴ e R⁵ tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados formam uma C₅-C₈ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, C₅-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^{eC(O)R^f}, -NR^{eC(O)OR^f}, -NR^{eC(O)NR^{eR^f}}, -NR^{eS(O)R^f}, -NR^{eS(O)₂R^f}, -NR^{eS(O)NR^{eR^f}}, -NR^{eS(O)₂NR^{eR^f}}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

[0089] R^6 é H, deutério, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C_3-C_6 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^{eR^f}$, $-OC(=N)NR^{eR^f}$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^{eR^f}$, $-OS(O)_2NR^{eR^f}$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^{eR^f}$, $-S(O)_2NR^{eR^f}$, $-NR^{eR^f}$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)_2NR^{eR^f}$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^{eR^f}$, $-PR^{eR^f}$, $-P(O)R^{eR^f}$, $-P(O)_2R^{eR^f}$, $-P(O)NR^{eR^f}$, $-P(O)_2NR^{eR^f}$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$, ou $-NO_2$;

[0090] R^7 e R^8 combinam-se para formar uma C_3-C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C_3-C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^{eR^f}$, $-OC(=N)NR^{eR^f}$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^{eR^f}$, $-OS(O)_2NR^{eR^f}$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^{eR^f}$, $-S(O)_2NR^{eR^f}$, $-NR^{eR^f}$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)_2NR^{eR^f}$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^{eR^f}$, $-PR^{eR^f}$, $-P(O)R^{eR^f}$, $-P(O)_2R^{eR^f}$, $-P(O)NR^{eR^f}$, $-P(O)_2NR^{eR^f}$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$, ou $-NO_2$;

[0091] Y é O, S, NR^9 ou CR^9R^{10} ;

[0092] R^9 e R^{10} são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7

membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, ou -P(O)₂OR^e;

[0093] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila de 5 a 7 membros;

[0094] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH;

[0095] p é 1, 2, 3 ou 4; e

[0096] t é 1, 2, 3, 4 ou 5;

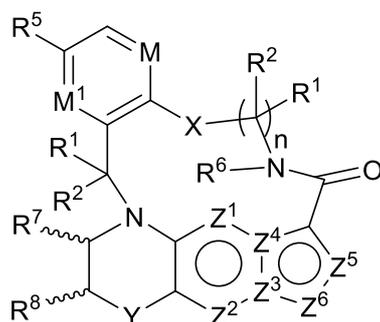
[0097] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0098] 2. O composto da cláusula 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que p é 1.

[0099] 3. O composto da cláusula 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que t é 3.

[0100] 3a. O composto da cláusula 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que t é 3 ou 4.

[0101] 4. O composto da cláusula 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que tem a fórmula II



II

[0102] em que

[0103] M é CR³ ou N;[0104] M¹ é CR⁴;[0105] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;[0106] cada R¹ e R² é, independentemente, H,

deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila e C₆-C₁₀ arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆

alquila), $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-SC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, C_3-C_6 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

[0107] R^3 , R^4 e R^5 são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C_1-C_6 alquila, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$ ou $-CF_3$;

[0108] R^6 é H, C_1-C_6 alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, C_3-C_6 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros;

[0109] R^7 e R^8 combinam-se para formar uma C_3-C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C_3-C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $-OH$, $-OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OC(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OC(=N)NH_2$, $-OC(=N)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OC(=N)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-OS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-SH$, $-SC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6$

alquila), $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHC(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OH$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)NH_2$, $-P(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-P(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2NH_2$, $-P(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-P(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)OH$, $-P(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-P(O)_2OH$, $-P(O)_2OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-CN$ ou $-NO_2$;

[0110] Y é O, S, NR^9 ou CR^9R^{10} ;

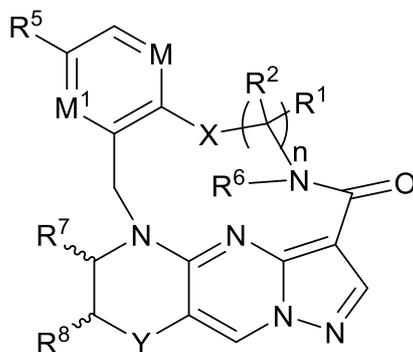
[0111] R^9 e R^{10} são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C_1-C_6 alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, $-OH$, $-OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OC(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OC(=N)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-OS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)_2NH_2$, $-SH$, $-SC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OH$, -

NHC(O)OC₁₋₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁₋₆ alquil)C(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -N(C₁₋₆ alquil)C(O)NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -NHC(O)NH(C₁₋₆ alquila), -NHC(O)NH₂, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)C₁₋₆ alquila, -NHS(O)C₁₋₆ alquila, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)₂C₁₋₆ alquila, -NHS(O)₂C₁₋₆ alquila, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquil)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -NHS(O)NH(C₁₋₆ alquila), -NHS(O)NH₂, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)₂N(C₁₋₆ alquila)₂, -N(C₁₋₆ alquil)S(O)₂NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁₋₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH(C₁₋₆ alquila), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁₋₆ alquila, -C(O)OC₁₋₆ alquila, -C(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -C(O)NH(C₁₋₆ alquila), -C(O)NH₂, -P(C₁₋₆ alquila)₂, -P(O)(C₁₋₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁₋₆ alquila)₂, -P(O)N(C₁₋₆ alquila)₂, -P(O)₂N(C₁₋₆ alquila)₂, -P(O)OC₁₋₆ alquila ou -P(O)₂OC₁₋₆ alquila;

[0112] cada um dos Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é, independentemente, N, NH, C ou CH; e

[0113] n é 2 ou 3.

[0114] 5. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, que tem a fórmula III



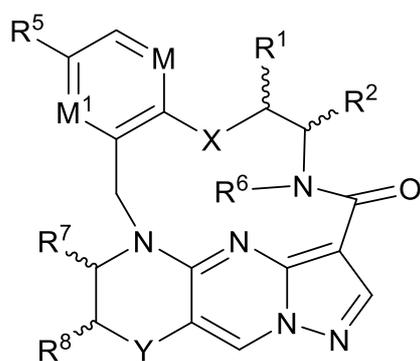
III

[0115] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0116] 6. O composto da cláusula 4 ou 5 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que n é 2.

[0117] 6a. O composto da cláusula 4 ou 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é 2 ou 3.

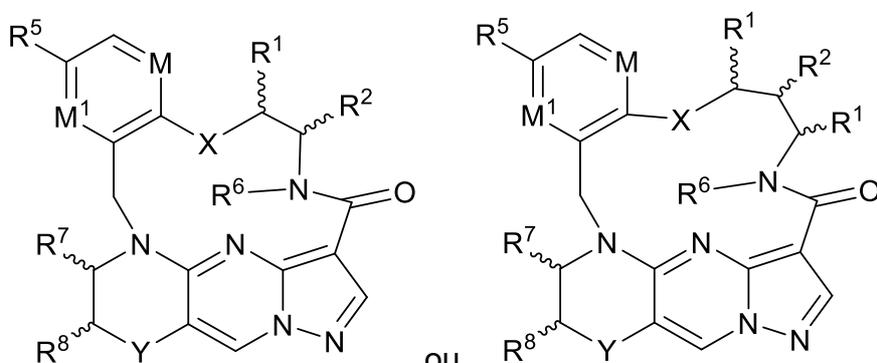
[0118] 7. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, que tem a fórmula IV



IV

[0119] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0120] 7a. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, que tem a fórmula IV ou V



IV

V

[0121] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0122] 8. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é O.

[0123] 9. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M é CR³.

[0124] 10. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R³ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio.

[0125] 11. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R³ é H ou F.

[0126] 12. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M é N.

[0127] 13. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M¹ é CR⁴.

[0128] 14. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio.

[0129] 15. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é H ou Cl.

[0130] 16. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é F.

[0131] 17. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R² é H.

[0132] 17a. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos um dos R² é H.

[0133] 18. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é H.

[0134] 18a. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos um dos R¹ é H.

[0135] 19. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é C₁-C₆ alquila.

[0136] 19a. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos um de R¹ é C₁-C₆ alquila.

[0137] 20. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é H, e R² é C₁-C₆ alquila.

[0138] 20a. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é H, e R² é C₁-C₆ alquila; ou R¹ é C₁-C₆ alquila, e R² é H; ou R¹ é H ou C₁-C₆ alquila, e R² é H; ou R¹ é H, e R² é C₃-C₇ cicloalquila; ou R¹ é C₃-C₇ cicloalquila, e R² é H; ou em que um de R¹ é C₁-C₆ alquila, qualquer outro R¹, quando presente, é H, e qualquer R², quando presente, é H.

[0139] 21. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma cicloalquila de 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆

alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0140] 21a. O composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma cicloalquila de 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-

C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0141] 22. O composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂,

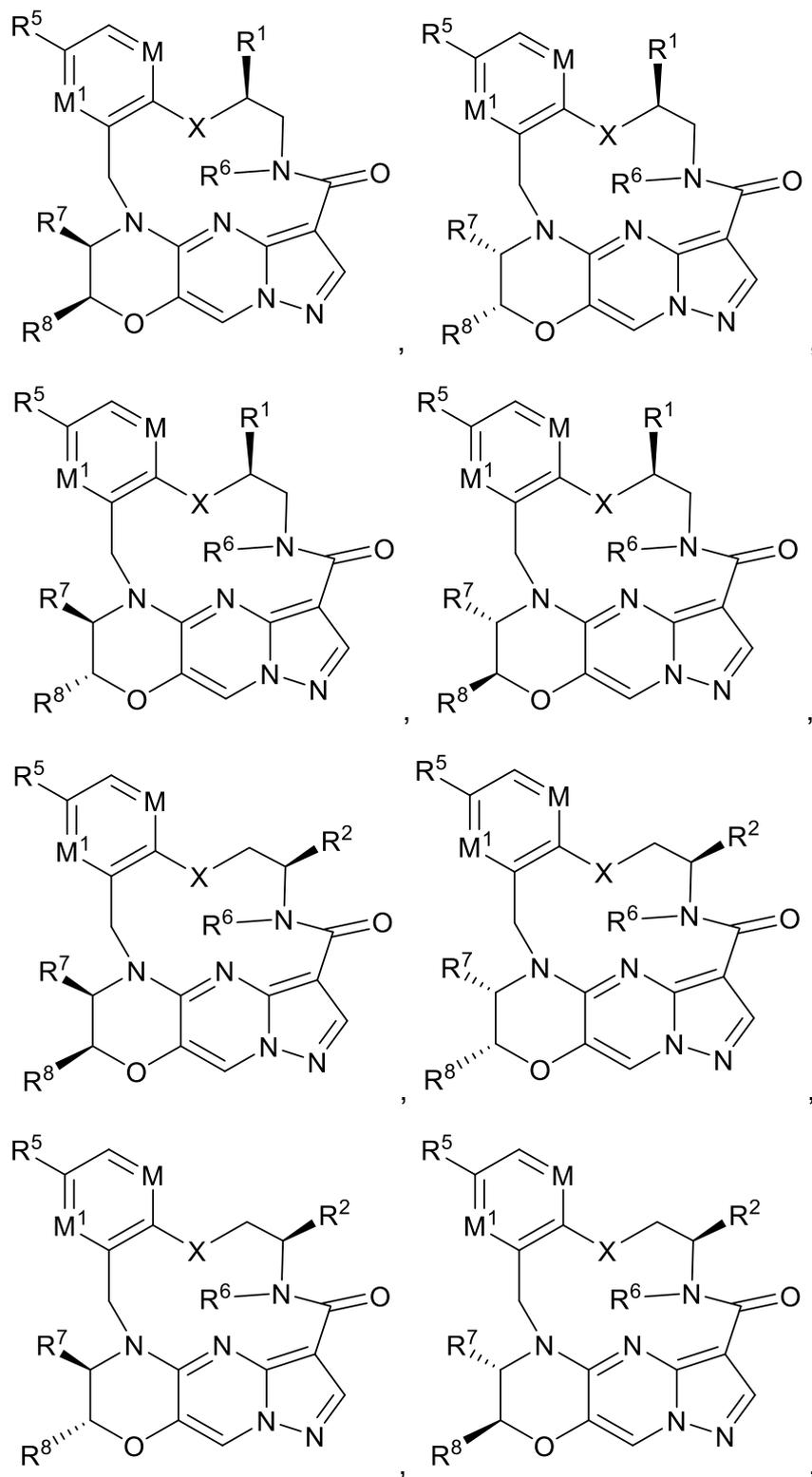
-NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂,
 -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆
 alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila),
 -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -
 N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆
 alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆
 alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -
 S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂,
 -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂,
 -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂,
 -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila
 de 3 a 7 membros.

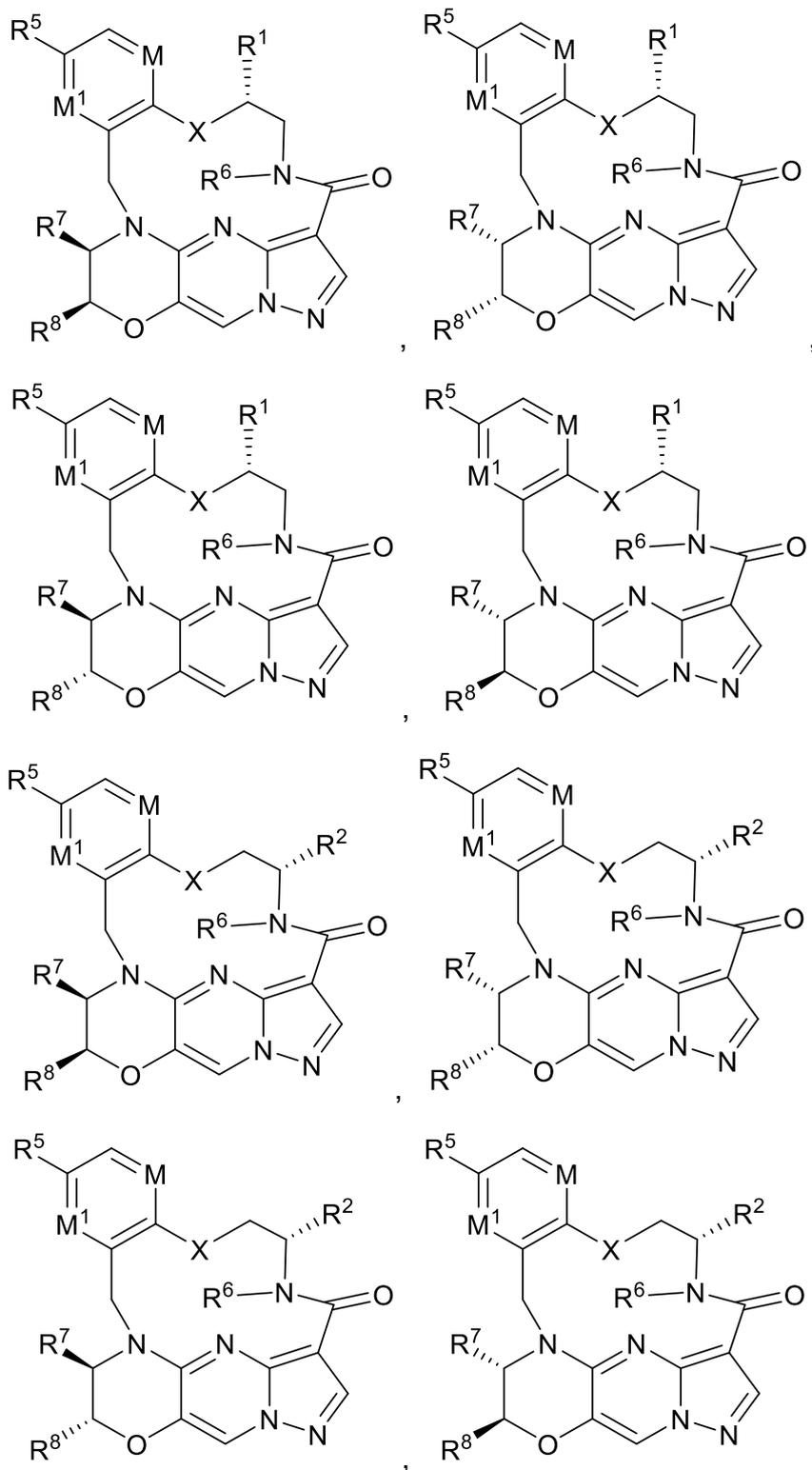
[0142] 23. O composto da cláusula 22, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de tetra-hidrofurano.

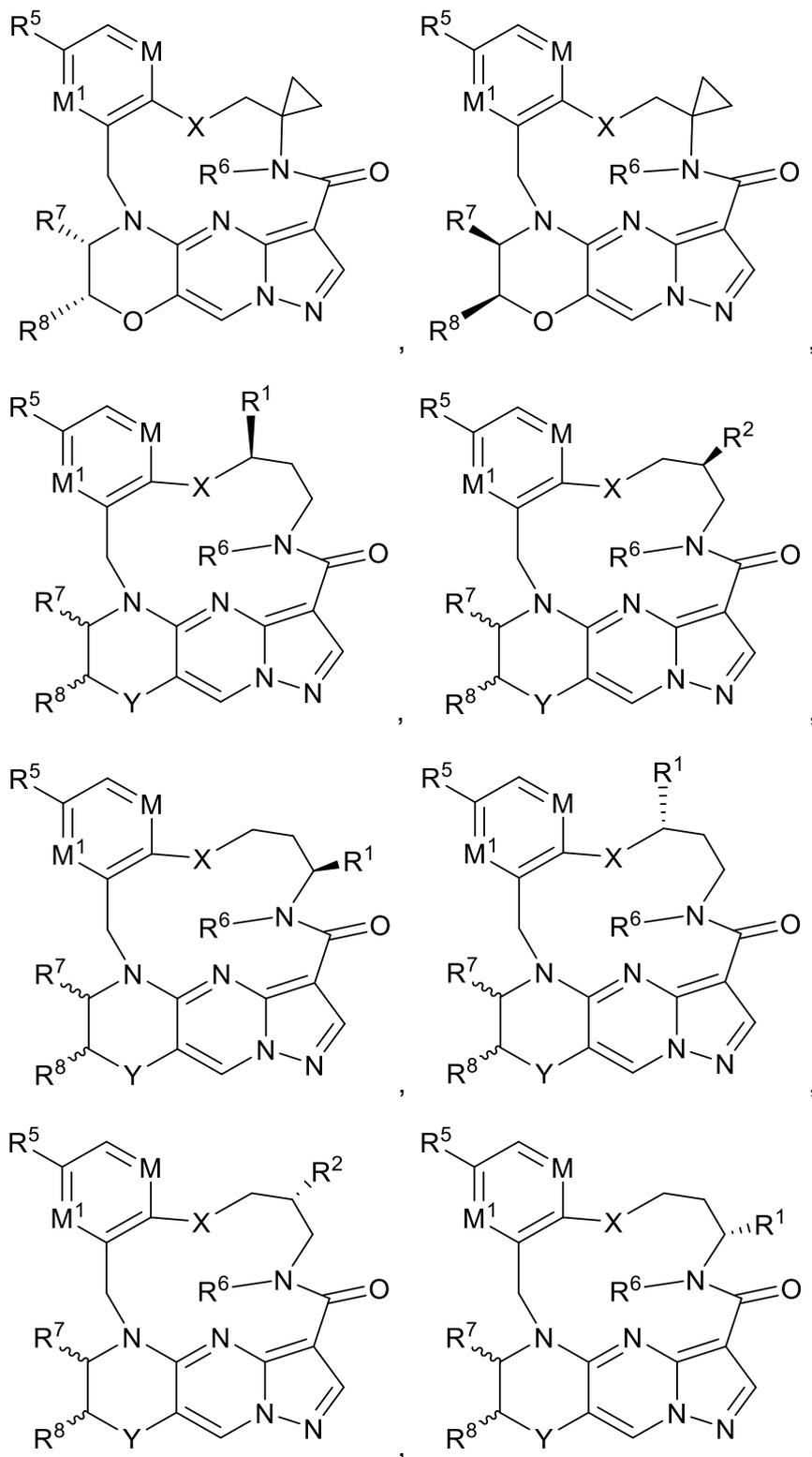
[0143] 24. O composto da cláusula 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de ciclopentano.

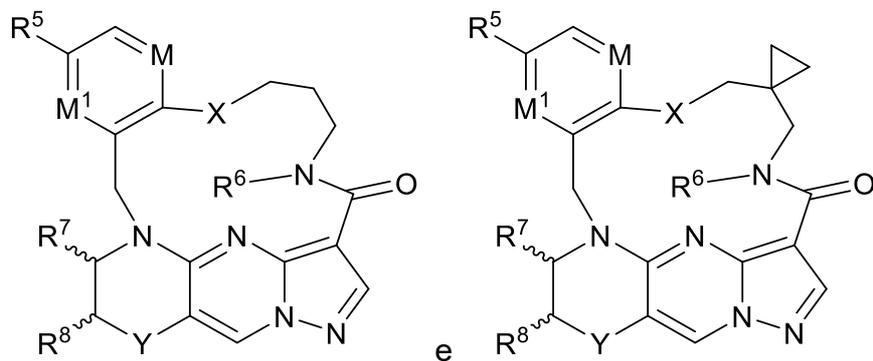
[0144] 24a. O composto da cláusula 21 ou 21a, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel ciclobutano, anel ciclopentano, ou anel ciclo-hexano.

[0145] 25. O composto da cláusula 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionado a partir do grupo que consiste em









[0146] em que

[0147] M é CR³ ou N;

[0148] M¹ é CR⁴;

[0149] X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

[0150] R¹ e R² são cada um, independentemente, H,

deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila e C₆-C₁₀ arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆

alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

[0151] R³, R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C₁-C₆ alquila, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NHC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquila)₂ ou -CF₃;

[0152] R⁶ é H, C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros;

[0153] R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH₂,

-S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂;

[0154] Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰; e

[0155] R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆

alquila, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OH$, $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHC(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH_2$, $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)NH_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$ ou $-P(O)_2OC_1-C_6 \text{ alquila}$.

[0156] 26. O composto da cláusula 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M é CR^3 .

[0157] 27. O composto da cláusula 25 ou 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é H, deutério, C_1-C_6 alquila ou halogênio.

[0158] 28. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 27, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é H ou F.

[0159] 29. O composto da cláusula 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M é N.

[0160] 30. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que M^1 é CR^4 .

[0161] 31. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é H, deutério, C_1-C_6 alquila ou halogênio.

[0162] 32. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 31, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é H ou Cl.

[0163] 33. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é F.

[0164] 34. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R² é H.

[0165] 35. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é C₁-C₆ alquila.

[0166] 36. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R² é C₁-C₆ alquila.

[0167] 36a. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R² é C₁-C₆ alquila; ou C₃-C₇ cicloalquila.

[0168] 37. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 36, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma cicloalquila de 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila,

-N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0169] 37a. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 36, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um uma cicloalquila de 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂,

-NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0170] 38. O composto de qualquer uma das cláusulas 25 a 36, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -

$N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-SC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $C_3-C_6 \text{ cicloalquila}$, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

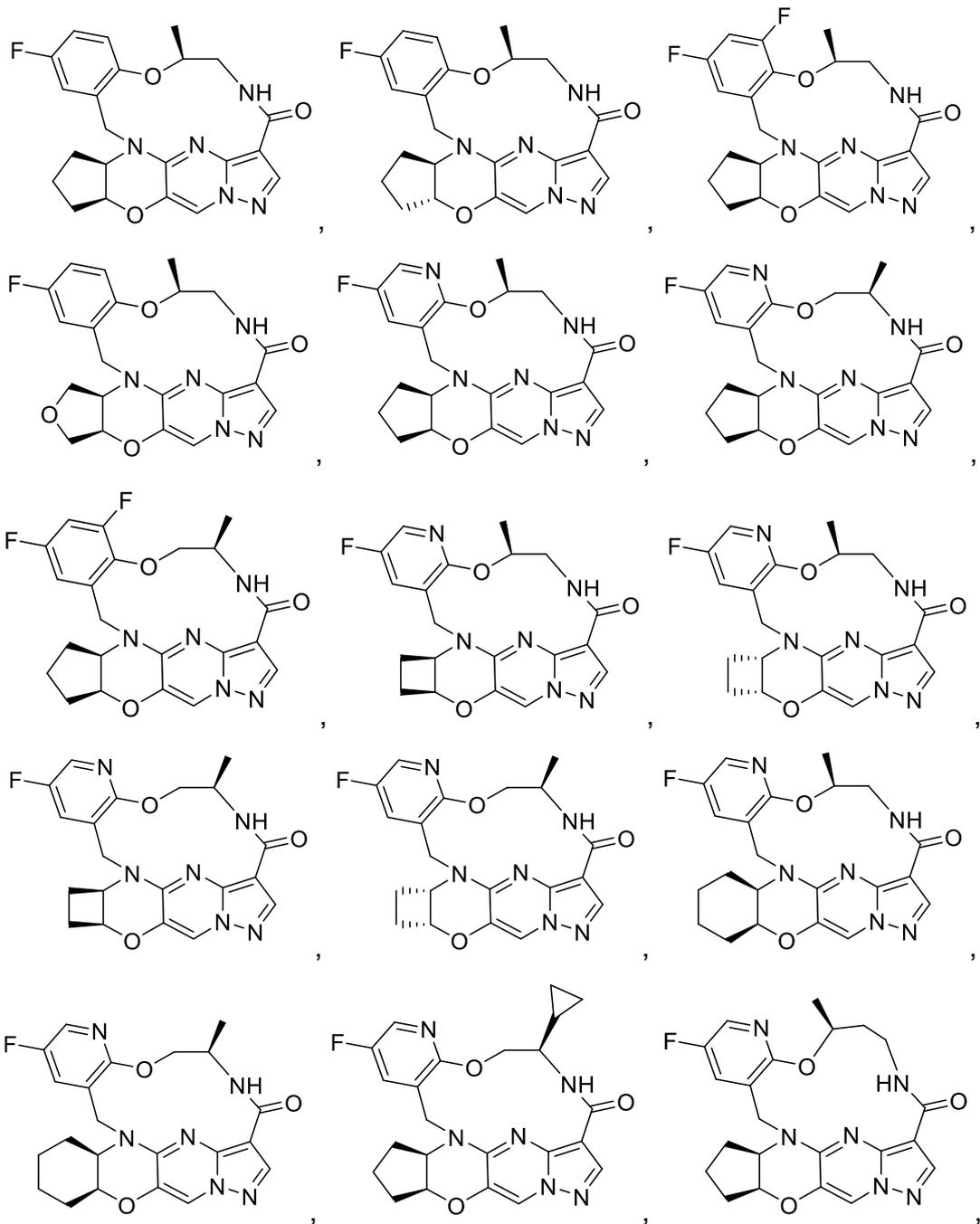
[0171] 39. O composto da cláusula 38, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^7 e R^8 combinam-se para formar um anel de tetra-hidrofurano.

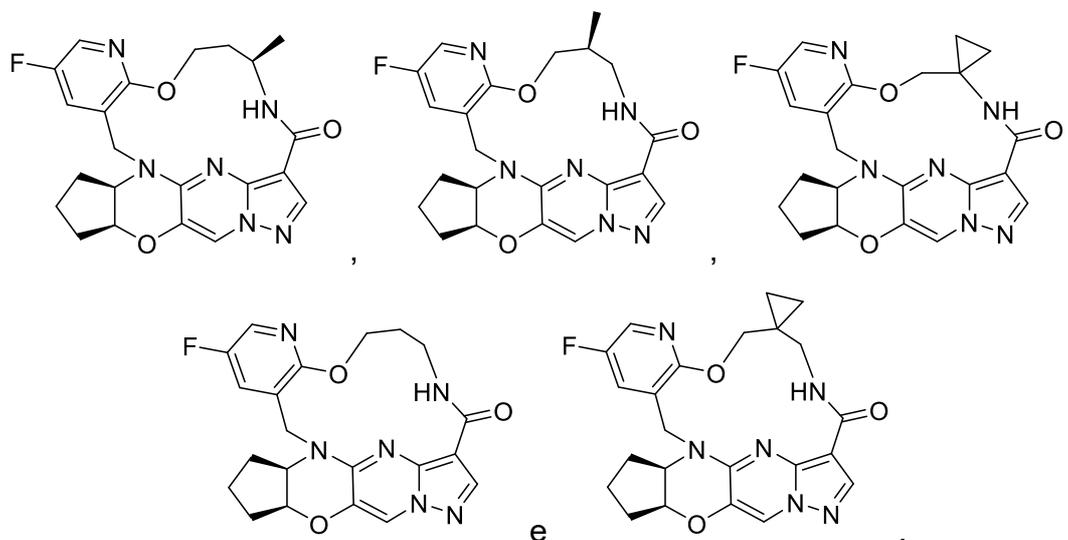
[0172] 40. O composto da cláusula 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^7 e R^8 combinam-se para formar um anel de ciclopentano.

[0173] 40a. O composto da cláusula 37 ou 37a, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^7 e R^8 combinam-se para formar um anel ciclobutano, anel ciclopentano, ou anel ciclo-hexano.

[0174] 41. O composto de qualquer das cláusulas precedentes, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é O.

[0175] 42. O composto da cláusula 1, selecionado a partir do grupo que consiste em





[0176] ou um sal farmacêuticamente aceitável do

mesmo.

[0177] 43. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma das cláusulas anteriores, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente pelo menos um diluente, veículo ou excipiente.

[0178] 44. Um método de tratamento de câncer que compreende a administração a um sujeito em necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0179] 45. Uso de um composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0180] 46. Uso de um composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento de câncer.

[0181] 47. Um método de inibição de RET ou SRC que compreende o contato de uma célula que compreende uma ou mais de tais quinases com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer

uma das cláusulas 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e/ou com pelo menos uma composição farmacêutica da divulgação, em que o contato é *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[0182] 48. Um composto de qualquer uma das cláusulas 1 a 42, para uso no tratamento do câncer em um paciente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0183] A Figura 1 mostra a atividade inibidora farmacodinâmica do Composto 5 no RET em células acionadas por RET, especificamente que o Composto 5 causou a supressão de autofosforilação de RET em IC50s de cerca de 0,3 nM em TT.

[0184] A Figura 2 mostra a atividade inibidora farmacodinâmica do Composto 5 no RET em células acionadas por RET, especificamente que o Composto 5 causou a supressão de autofosforilação de RET em IC50s de cerca de 1 a 3 nM em Ba/F3 KIF5B-RET WT.

[0185] A Figura 3 mostra a atividade inibidora farmacodinâmica do Composto 5 no RET em células acionadas por RET, especificamente que o Composto 5 causou a supressão de autofosforilação de RET em IC50s de cerca de 3 a 10 nM em Ba/F3 KIF5B-RET G810R.

[0186] A Figura 4A é um gráfico que mostra que o Composto 5 administrado a 2 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 27 dias diminuiu o tamanho do tumor em camundongos de teste em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 2 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲).

[0187] A Figura 4B é um gráfico que mostra a % de alteração de peso para camundongos de teste que receberam administração de 2 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 27 dias em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 2 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲).

[0188] A Figura 5A é um gráfico que mostra o efeito do Composto 5 administrado a 1 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 10 dias no tamanho do tumor em camundongos de teste em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (▲), 5 mg/kg (▼).

[0189] A Figura 5B é um gráfico que mostra % de alteração de peso para camundongos de teste que receberam administração de 1 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 10 dias em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (▲), 5 mg/kg (▼).

[0190] A Figura 6A é um gráfico que mostra o efeito do Composto 5 administrado a 1 mg/kg BID, 5 mg/kg BID e 10 mg/kg BID por 14 dias no tamanho do tumor em camundongos de teste em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲), 10 mg/kg (▼).

[0191] A Figura 6B é um gráfico que mostra % de alteração de peso para camundongos de teste que receberam administração de 1 mg/kg BID, 5 mg/kg BID e 10 mg/kg BID por 14 dias em comparação ao controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲), 10 mg/kg (▼).-

[0192] A Figura 7A é um gráfico que mostra o efeito do Composto 5 administrado a 1 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 21 dias no tamanho do tumor em camundongos de teste em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲).

[0193] A Figura 7B é um gráfico que mostra a % de alteração de peso para camundongos de teste que receberam administração de 1 mg/kg BID e 5 mg/kg BID por 21 dias em comparação com o controle não tratado. Controle não tratado (●), 1 mg/kg (■), 5 mg/kg (▲).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0194] Antes de a presente divulgação ser descrita mais detalhadamente, deve-se entender que esta divulgação não se limita a modalidades particulares descritas, pois tais podem, é claro, variar. Também deve ser entendido que a terminologia usada no presente documento tem o objetivo de descrever somente modalidades particulares, e não se destina a limitá-la, uma vez que o escopo da presente divulgação será limitado apenas pelas reivindicações anexas.

[0195] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica ao qual essa divulgação pertence. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações mencionadas neste documento são incorporadas por referência em sua totalidade. Se uma definição estabelecida nesta seção for contrária ou inconsistente com uma definição estabelecida em uma patente, pedido ou outra publicação aqui incorporada por referência, a definição estabelecida nesta seção prevalecerá sobre a definição incorporada aqui por referência.

[0196] Conforme usado no presente documento e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" também incluem os referentes plurais, a não ser que o contexto indique claramente o contrário. Nota-se ainda que as reivindicações podem ser elaboradas para excluir qualquer elemento opcional. Como tal, esta declaração pretende servir como base antecedente para o uso de terminologia exclusiva como "exclusivamente", "apenas" e similares em conexão com a recitação de elementos de reivindicação, ou uso de uma limitação "negativa".

[0197] Conforme usado neste documento, os termos "que inclui", "que contém" e "que compreende" são usados em seu sentido aberto e não limitativo.

[0198] Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas fornecidas neste documento não são qualificadas com o termo "cerca de". Entende-se que, independentemente de o termo "cerca de" ser usado explicitamente ou não, toda quantidade aqui fornecida se refere ao valor real fornecido, e também se refere à aproximação a esse valor determinado que seria razoavelmente inferido com base no conhecimento comum da técnica, incluindo equivalentes e aproximações devido às condições experimentais e/ou de medição para esse valor determinado. Sempre que um rendimento é dado como uma porcentagem, esse rendimento refere-se a uma massa da entidade para a qual o rendimento é dado em relação

à quantidade máxima da mesma entidade que poderia ser obtida sob as condições estequiométricas específicas. As concentrações dadas como porcentagens referem-se a razões de massa, a menos que indicado de forma diferente.

[0199] Os métodos e técnicas da presente invenção são geralmente realizados de acordo com métodos convencionais bem conhecidos na técnica e como descrito em várias referências gerais e mais específicas que são citadas e discutidas ao longo do presente relatório descritivo a não ser que de outro modo indicado. Ver, por exemplo, Loudon, Organic Chemistry, Quarta Edição, Nova Iorque: Oxford University Press, 2002, pp. 360 a 361, 1.084 a 1.085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edição, Wiley-Interscience, 2001.

[0200] A nomenclatura química para os compostos aqui descritos foi geralmente derivada usando o ACD/Name 2014 disponível comercialmente (ACD/Labs) ou o ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer).

[0201] É apreciado que certas características da divulgação, que são, para maior clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, também podem ser fornecidas em combinação em uma única modalidade. Por outro lado, várias características da divulgação, que são, por uma questão de brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, também podem ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada. Todas as combinações das modalidades pertencentes aos grupos químicos representados pelas variáveis são abraçadas especificamente pela presente divulgação e são divulgadas aqui como se toda e qualquer combinação fosse divulgada individual e explicitamente, na medida em que essas combinações abranjam compostos que são compostos estáveis (ou seja, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados quanto à atividade biológica). Além disso, todas as subcombinações dos grupos químicos listados nas modalidades que descrevem tais variáveis também são especificamente adotadas pela presente divulgação e são divulgadas aqui como se cada uma

dessas subcombinações de grupos químicos fosse individual e explicitamente divulgada aqui.

DEFINIÇÕES

[0202] Como usado aqui, o termo "alquila" inclui uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada e contém de 1 a 20 átomos de carbono. Deve ser ainda entendido que em certas modalidades, alquila pode ser vantajosamente de comprimento limitado, incluindo C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ e C₁-C₄, ilustrativamente, esses grupos alquila de comprimento particularmente limitado, incluindo C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ e C₁-C₄, e semelhantes podem ser referidos como "alquila inferior". Os grupos alquila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, 3-pentila, neopentila, hexila, heptila, octila e similares. A alquila pode ser substituída ou não substituída. Grupos substituintes típicos incluem cicloalquila, arila, heteroarila, heteroalíclico, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonila, oxo, (=O), tiocarbonila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, C-carbóxi, O-carbóxi, nitro e amino, ou como descrito nas várias modalidades aqui fornecidas. Será entendido que "alquila" pode ser combinado com outros grupos, como os fornecidos acima, para formar uma alquila funcionalizada. A título de exemplo, a combinação de um grupo "alquila", como descrito aqui, com um grupo "carbóxi" pode ser referida como um grupo "carboxialquila". Outros exemplos não limitativos incluem hidroxialquila, aminoalquila e similares.

[0203] Como usado aqui, o termo "alquenila" inclui uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada e contém de 2 a 20 átomos de carbono, e também inclui pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono (ou seja, C=C). Será entendido que em certas modalidades, alquenila pode ser vantajosamente de comprimento limitado, incluindo C₂-C₁₂, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆ e C₂-C₄. Ilustrativamente, tais grupos alquenila de comprimento particularmente limitado, incluindo C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆ e C₂-C₄,

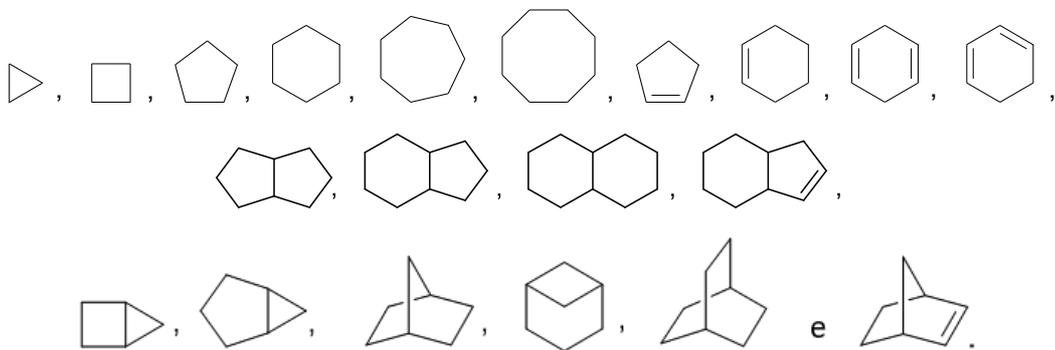
podem ser referidos como alquenila inferior. A alquenila pode ser não substituída ou substituída como descrito para alquila ou como descrito nas várias modalidades aqui fornecidas. Grupos alquenila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-, 2- ou 3-butenila, e similares.

[0204] Como usado aqui, o termo "alquinila" inclui uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada e contém de 2 a 20 átomos de carbono, e também inclui pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono (ou seja, $C\equiv C$). Será entendido que em certas modalidades, cada alquinila pode ser, vantajosamente, de comprimento limitado, incluindo C_2-C_{12} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 e C_2-C_4 . Ilustrativamente, tais grupos alquinila de comprimento particularmente limitado, incluindo C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 e C_2-C_4 podem ser referidos como alquinila inferior. A alquenila pode ser não substituída ou substituída como descrito para alquila ou como descrito nas várias modalidades aqui fornecidas. Os grupos alquenila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-, 2- ou 3-butinila, e semelhantes.

[0205] Como usado aqui, o termo "arila" refere-se a grupos monocíclicos ou policíclicos de anel fundido todo de carbono de 6 a 12 átomos de carbono tendo um sistema pi-elétron completamente conjugado. Será entendido que, em certas modalidades, a arila pode ser vantajosamente de tamanho limitado, como C_6-C_{10} arila. Os grupos arila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, fenila, naftilenila e antracenila. O grupo arila pode ser não substituído ou substituído como descrito para alquila ou como descrito nas várias modalidades aqui fornecidas.

[0206] Como usado aqui, o termo "cicloalquila" refere-se a um anel monocíclico todo em carbono de 3 a 15 membros, incluindo um anel bicíclico fundido todo em carbono de 5 membros/6 membros ou anel bicíclico fundido de 6 membros/6 membros ou um grupo de anel multicíclico fundido (um sistema de anel "fundido" significa que cada anel no sistema

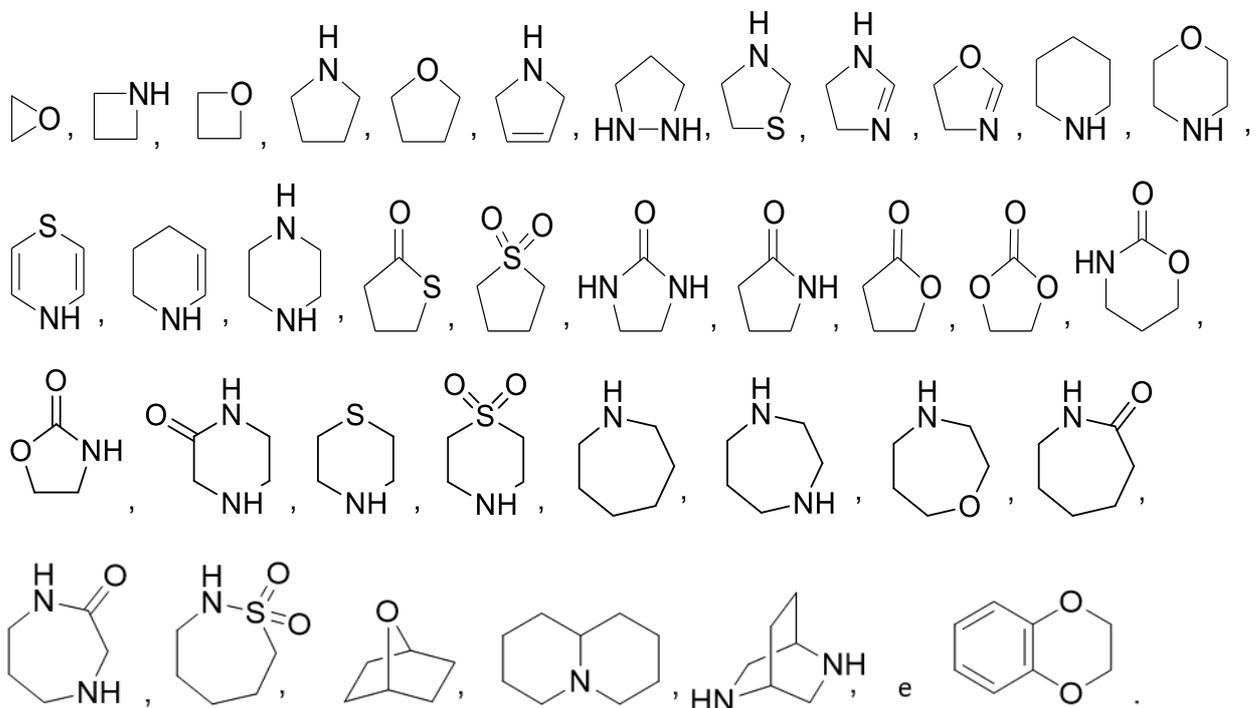
compartilha um par adjacente de átomos de carbono com cada outro anel no sistema) ou um anel carbocíclico que é fundido com outro grupo, como um heterocíclico, como anel cicloalquila de 5 ou 6 membros fundido a um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, em que um ou mais dos anéis podem conter uma ou mais ligações duplas, mas a cicloalquila não contém um sistema pi-elétron completamente conjugado. Será entendido que em certas modalidades, a cicloalquila pode ser vantajosamente de tamanho limitado tais como C₃-C₁₃, C₃-C₉, C₃-C₆ e C₄-C₆. A cicloalquila pode ser não substituída ou substituída como descrito para a alquila, ou como descrito nas várias modalidades fornecidas aqui. Os grupos cicloalquila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, adamantila, norbornila, norbornenila, 9H-fluoren-9-ila e semelhantes. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila mostrados em representações gráficas incluem as seguintes entidades, na forma de porções químicas adequadamente ligadas:



[0207] Como usado aqui, o termo "heterocicloalquila"

refere-se a um grupo de anéis monocíclicos ou fundidos tendo no anel (ou anéis) de 3 a 12 átomos no anel, em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, os átomos restantes do anel sendo átomos de carbono. A heterocicloalquila pode opcionalmente conter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos. Um grupo heterocicloalquila pode ser fundido com outro grupo, tal como uma outra heterocicloalquila ou um grupo heteroarila. A heterocicloalquila pode também ter uma ou mais ligações duplas, incluindo

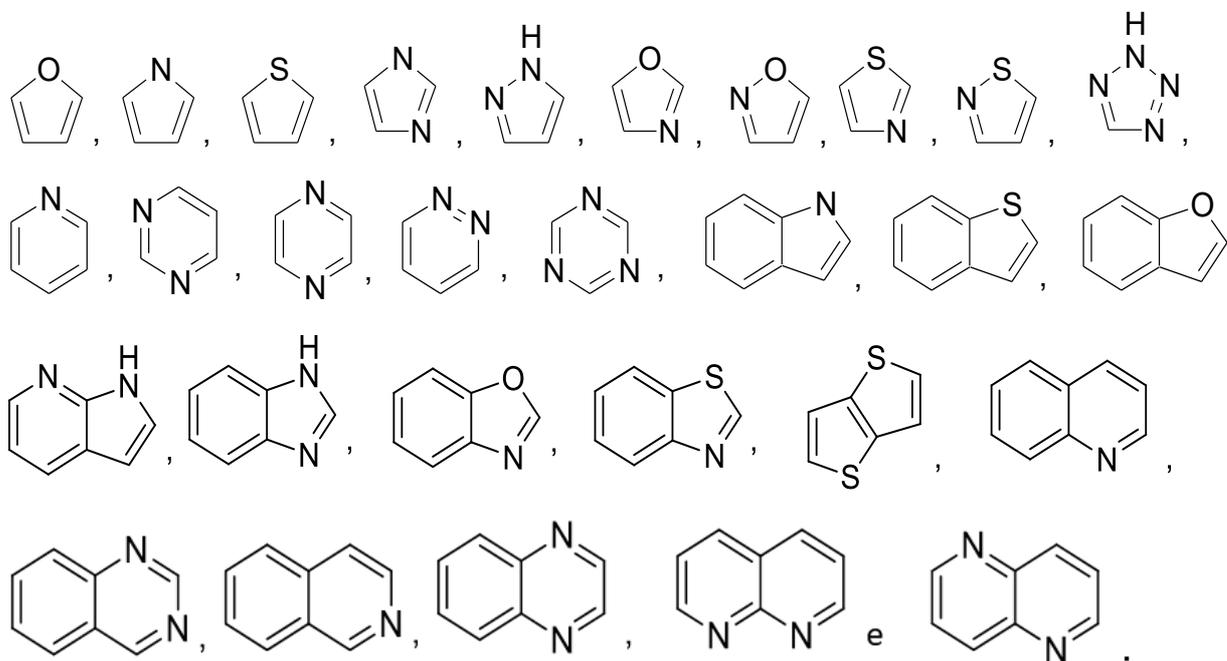
ligações duplas para nitrogênio (por exemplo, C=N ou N=N), mas não contém um sistema pi-elétron completamente conjugado. Será entendido que em certas modalidades, heterocicloalquila pode ser vantajosamente de tamanho limitado, como heterocicloalquila de 3 a 7 membros, heterocicloalquila de 5 a 7 membros, heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros e semelhantes. A heterocicloalquila pode ser não substituída ou substituída como descrito para a alquila, ou como descrito nas várias modalidades fornecidas aqui. Grupos heterocicloalquila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, oxiranila, tianarila, azetidínica, oxetanila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, 1,4-dioxanila, morfolinila, 1,4-ditianila, piperazinila, oxepanila, 3,4-di-hidro-2H-piranila, 5,6di-hidro-2H-piranila, 2H-piranila, 1, 2, 3, 4-tetra-hidropiridinila e similares. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila mostrados em representações gráficas incluem as seguintes entidades, na forma de porções químicas adequadamente ligadas:



[0208]

Como usado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a um grupo de anel monocíclico ou fundido de 5 a 12 átomos de anel que

contém um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos restantes de anel sendo átomos de carbono e também tendo um sistema pi-elétron completamente conjugado. Será entendido que em certas modalidades, heteroarila pode ser vantajosamente de tamanho limitado, como heteroarila de 3 a 7 membros, heteroarila de 5 a 7 membros e semelhantes. A heteroarila pode ser não substituída ou substituída como descrito para a alquila, ou como descrito nas várias modalidades fornecidas aqui. Os grupos heteroarila ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, pirrolila, furanila, tiofenila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, purinila, tetrazolila, triazinila, pirazinila, tetrazinila, quinazolinila, quinoxalinila, tienila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila e carbazoloila e semelhantes. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila mostrados em representações gráficas incluem as seguintes entidades, na forma de porções químicas adequadamente ligadas:



[0209] Como usado aqui, "hidróxi" ou "hidroxila" refere-se a um grupo -OH.

[0210] Como usado aqui, "alcóxi" refere-se a um grupo -O- (alquila) ou -O- (cicloalquila não substituída). Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, ciclo-hexilóxi e semelhantes.

[0211] Como usado aqui, "arilóxi" refere-se a um grupo -O-arila ou -O-heteroarila. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, fenóxi, piridinilóxi, furanilóxi, tienilóxi, pirimidinilóxi, pirazinilóxi e semelhantes, e semelhantes.

[0212] Como usado aqui, "mercapto" refere-se a um grupo -SH.

[0213] Tal como aqui utilizado, "alquiltio" refere-se a um grupo -S-(alquila) ou um -S-(cicloalquila não substituída). Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclo-hexiltio e semelhantes.

[0214] Tal como aqui utilizado, "ariltio" refere-se a um grupo -S-arila ou uma -S-heteroarila. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio e semelhantes.

[0215] Como usado aqui, "halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0216] Como usado aqui, "ciano" refere-se a um grupo -CN.

[0217] O termo "oxo" representa um oxigênio carbonila. Por exemplo, uma ciclopentila substituída por oxo é ciclopentanona.

[0218] Como usado aqui, "ligação" refere-se a uma ligação covalente.

[0219] O termo "substituído" significa que o grupo ou porção química especificado possui um ou mais substituintes. O termo "não substituído" significa que o grupo especificado não possui substituintes. Onde o termo "substituído" é usado para descrever um sistema estrutural, a substituição

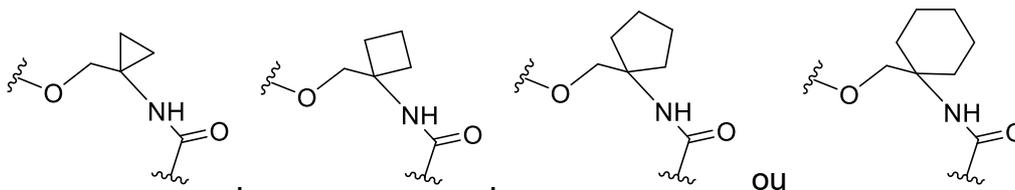
deve ocorrer em qualquer posição permitida por valência no sistema. Em algumas modalidades, "substituído" significa que o grupo ou porção química especificado possui um, dois ou três substituintes. Em outras modalidades, "substituído" significa que o grupo ou porção química especificado possui um ou dois substituintes. Ainda em outras modalidades, "substituído" significa que o grupo ou porção química especificado possui um substituinte.

[0220] Conforme usado neste documento, "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode, mas não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui instâncias em que o evento ou circunstância ocorre e instâncias em que não ocorre. Por exemplo, "em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por C₁-C₆ alquila" significa que uma alquila pode estar, mas não precisa estar, presente em qualquer uma das C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica por substituição de um átomo de hidrogênio para cada grupo alquila, e a descrição inclui situações em que a C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é substituída por um grupo alquila e situações em que a C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica não é substituída pelo grupo alquila.

[0221] Conforme usado neste documento, "independentemente" significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrita deve ser lida por si só em relação a outros eventos ou circunstâncias semelhantes. Por exemplo, em uma circunstância em que vários grupos equivalentes de hidrogênio são opcionalmente substituídos por outro grupo descrito na circunstância, o uso de "opcionalmente independente" significa que cada instância de um átomo de hidrogênio no grupo pode ser substituída por

outro grupo, onde os grupos que substituem cada um dos átomos de hidrogênio pode ser o mesmo ou diferente. Ou, por exemplo, onde existem vários grupos e todos podem ser selecionados a partir de um conjunto de possibilidades, o uso de "independentemente" significa que cada um dos grupos pode ser selecionado a partir do conjunto de possibilidades separado de qualquer outro grupo, e os grupos selecionados na circunstância podem ser os mesmos ou diferentes.

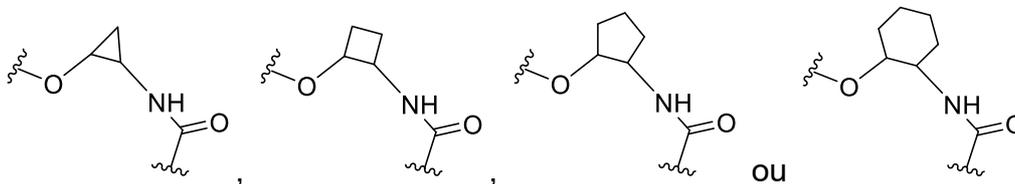
[0222] Tal como utilizado aqui, a frase “tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados” ou “tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados” significa que dois substituintes (por exemplo, R^1 e R^2) ligados ao mesmo átomo de carbono formam os grupos que são definidos pela reivindicação, tal como C_3 - C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros. Em particular, a frase “tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados” significa que, quando, por exemplo, R^1 e R^2 , e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam uma C_3 - C_6 cicloalquila, em seguida, o anel formado será ligado ao mesmo átomo de carbono. Por exemplo, a frase “ R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam uma C_3 - C_6 cicloalquila”, utilizada em ligação com as modalidades descritas aqui, inclui fragmentos representados como se segue:



[0223] em que os anéis espirocíclicos acima podem ser opcionalmente substituídos conforme definido em uma determinada modalidade.

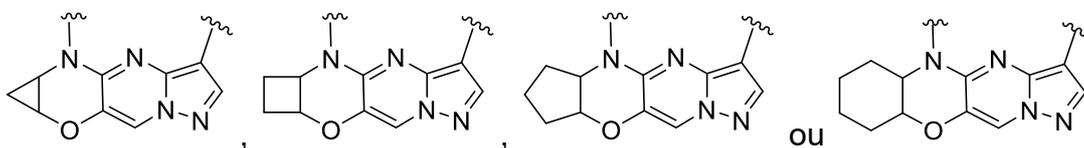
[0224] Tal como utilizado aqui, a frase “tomados em conjunto com os carbonos aos quais eles estão ligados” ou “tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados” significa que dois substituintes (por exemplo, R^1 e R^2) ligados a diferentes átomos de carbono formam os grupos que são definidos pela reivindicação, tal como C_3 - C_6

cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros. Em particular, a frase “tomados em conjunto com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um” significa que quando, por exemplo, R^1 e R^2 , e os átomos de carbono, que não sejam o mesmo átomo de carbono, ao qual eles estão ligados, formam uma C_3 - C_6 cicloalquila, então o anel formado vai ser ligado a diferentes átomos de carbono. Por exemplo, a frase “ R^1 e R^2 tomados em conjunto com os carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C_3 - C_6 cicloalquila”, utilizada em ligação com as modalidades descritas aqui, inclui fragmentos representado como se segue:



[0225] em que os anéis fundidos acima podem ser

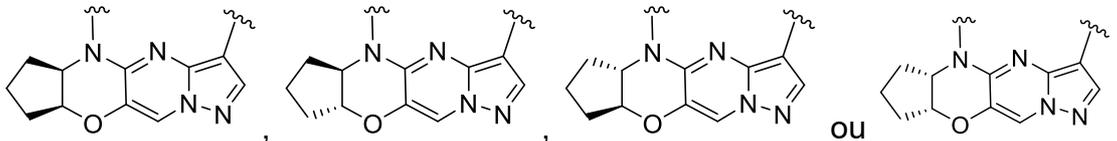
opcionalmente substituídos conforme definido em uma determinada modalidade. Da mesma forma, a frase “ R^7 e R^8 combinam-se para formar uma C_3 - C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros” significa também que R^7 e R^8 são considerados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados de modo a formar uma C_3 - C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros. Em particular, “ R^7 e R^8 combinam-se para formar uma C_3 - C_7 cicloalquila” utilizado em ligação com as modalidades descritas aqui, inclui fragmentos representados pelo seguinte:



[0226] em que os anéis fundidos acima podem ser

opcionalmente substituídos conforme definido em uma determinada modalidade. Um versado na técnica irá apreciar que todas as disposições estereoquímicas estão incluídas no âmbito das estruturas previstas acima, tal como no que diz

respeito ao anel de cinco átomos de carbono formado por R⁷ e R⁸, tal como previsto nos seguintes fragmentos:



[0227] Como usado aqui, o termo "sal

farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais cujos contra-íons podem ser usados em produtos farmacêuticos. Ver, geralmente, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 a 19. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são aqueles que são farmacologicamente eficazes e adequados para o contato com os tecidos de sujeitos sem toxicidade, irritação ou resposta alérgica indevida. Um composto aqui descrito pode possuir um grupo suficientemente ácido, um grupo suficientemente básico, ambos os tipos de grupos funcionais, ou mais de um de cada tipo, e, portanto, reagir com um número de bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Tais sais incluem:

[0228] (1) sais de adição de ácido, que podem ser obtidos por reação da base livre do composto original com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico e semelhantes, ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico (D) ou (L), ácido maleico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico e semelhantes; ou

[0229] (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto original é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon alcalino, um íon alcalinoterroso ou um íon alumínio; ou se coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetamina, N-metilglucamina e semelhantes.

[0230] Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos dos versados na técnica e qualquer sal farmaceuticamente aceitável pode ser contemplado em conexão com as modalidades descritas neste documento. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, mono-hidrogênio-fosfatos, di-hidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilssulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartaratos e mandelatos. As listas de outros sais farmaceuticamente aceitáveis são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

[0231] Para um composto de Fórmula I, II, III, IV ou V que contém um nitrogênio básico, um sal farmaceuticamente aceitável pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico e semelhantes, ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propilônico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiônico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, um ácido piranossidila, como ácido glucurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, como ácido mandélico, ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, como ácido

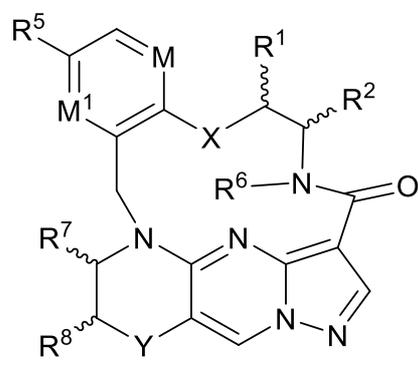
benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, como ácido laurilsulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido etanossulfônico, ou qualquer mistura compatível de ácidos, como os que são apresentados como exemplos aqui, e qualquer outro ácido e mistura dos mesmos que sejam considerados equivalentes ou substitutos aceitáveis em luz do nível do versado nesta tecnologia.

[0232] A divulgação também se refere a profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I, II, III, IV ou V e métodos de tratamento que empregam esses profármacos farmaceuticamente aceitáveis. O termo "profármaco" significa um precursor de um composto designado que, após administração a um sujeito, produz o composto *in vivo* por meio de um processo químico ou fisiológico, como solvólise ou clivagem enzimática, ou sob condições fisiológicas (por exemplo, um profármaco ao ser trazido para pH fisiológico é convertido no composto de Fórmula I, II, III, IV ou V). Um "profármaco farmaceuticamente aceitável" é um profármaco que não é tóxico, é tolerável biologicamente e é biologicamente adequado para administração ao sujeito. Procedimentos ilustrativos para a seleção e preparação de derivados de profármacos adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

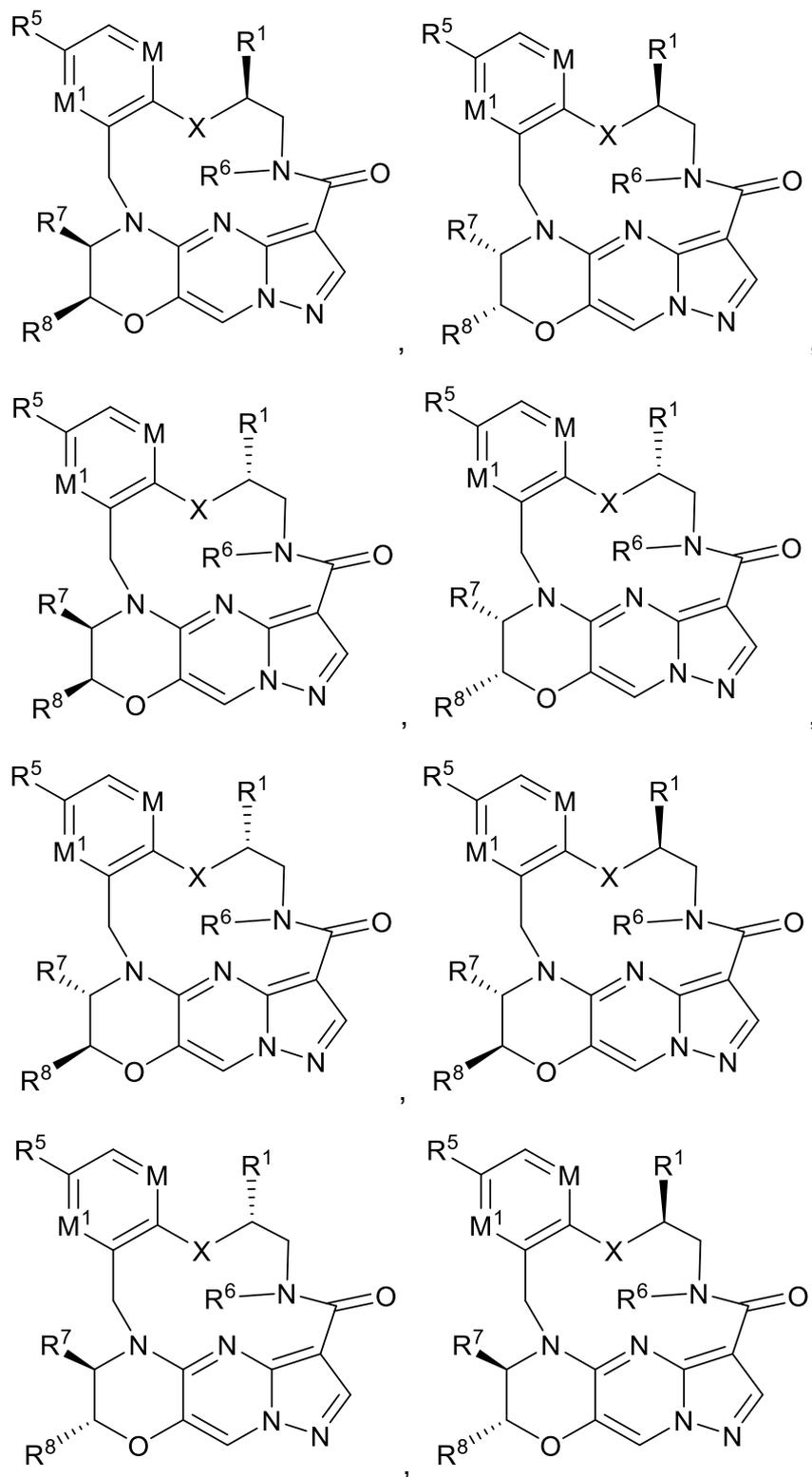
[0233] A presente divulgação também se refere a metabolitos farmaceuticamente ativos de compostos de Fórmula I, II, III, IV ou V, e usos de tais metabólitos nos métodos da divulgação. Um "metabólito farmaceuticamente ativo" significa um produto farmacologicamente ativo do metabolismo no corpo de um composto de Fórmula I, II, III, IV ou V, ou sal do mesmo. Os profármacos e os metabólitos ativos de um composto podem ser determinados usando técnicas de rotina conhecidas ou disponíveis na técnica. Ver, por exemplo, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2.011 a 2.016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765 a 767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220 a 230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255 a 331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); e Larsen, *Design and Application of*

Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0234] Qualquer fórmula aqui descrita pretende representar um composto dessa fórmula estrutural, bem como certas variações ou formas. Por exemplo, uma fórmula aqui dada pretende incluir uma forma racêmica, ou um ou mais isômeros enantioméricos, diastereoméricos ou geométricos, ou uma mistura dos mesmos. Além disso, qualquer fórmula aqui apresentada pretende se referir também a um hidrato, solvato ou polimorfo de tal composto, ou uma mistura dos mesmos. Por exemplo, será apreciado que os compostos representados por uma fórmula estrutural contendo o símbolo "  " incluem ambos os estereoisômeros para o átomo de carbono ao qual o símbolo "  " está ligado, especificamente, ambas as ligações "  " e "  " são englobadas pelo significado de "  ". Por exemplo, em algumas modalidades exemplares, certos compostos aqui fornecidos podem ser descritos pela fórmula



[0235] cuja fórmula será entendida como abrangendo compostos com ambas as configurações estereoquímicas no átomo de carbono relevante, especificamente neste exemplo



[0236]

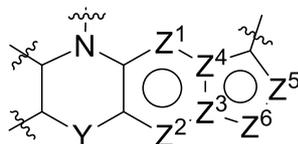
e outras combinações estereoquímicas.

[0237] Qualquer fórmula aqui dada também se destina a representar formas não marcadas, bem como formas isotopicamente marcadas dos compostos. Os compostos marcados isotopicamente têm estruturas representadas pelas fórmulas aqui apresentadas, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da divulgação incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro e iodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl e ^{125}I , respectivamente. Esses compostos marcados isotopicamente são úteis em estudos metabólicos (de preferência com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo, ^2H ou ^3H), técnicas de detecção ou imagem [como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computada de emissão de fóton único (SPECT)], incluindo ensaios de distribuição de tecidos de fármaco ou substrato ou no tratamento radioativo de pacientes. Além disso, a substituição por isótopos mais pesados, como o deutério (isto é, ^2H), pode trazer certas vantagens terapêuticas decorrentes da maior estabilidade metabólica, como, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou menos requisitos de dosagem. Os compostos isotopicamente marcados desta divulgação e profármacos dos mesmos podem geralmente ser preparados executando os procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos abaixo, substituindo um reagente marcado isotopicamente prontamente disponível por um reagente não marcado isotopicamente.

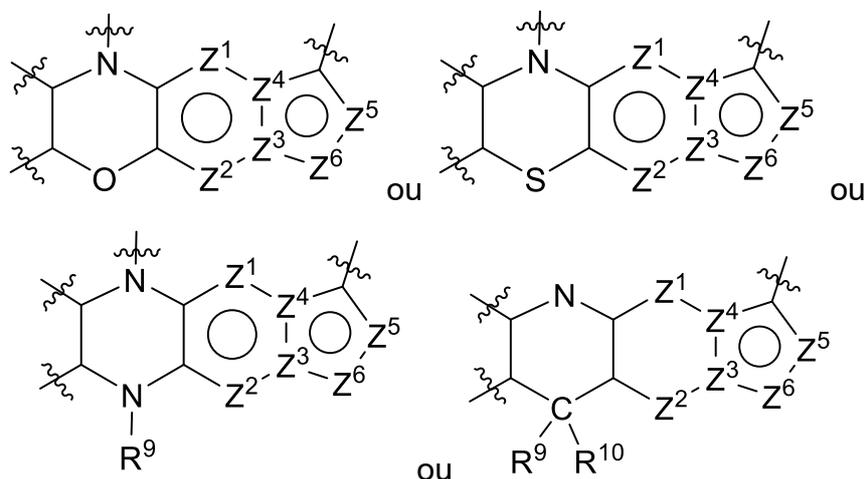
[0238] Qualquer dissubstituente referido aqui pretende abranger as várias possibilidades de fixação quando mais de uma dessas possibilidades é permitida. Por exemplo, referência a dissubstituente -A-B-, onde $A \neq B$, refere-se aqui a tal dissubstituente com A ligado a um primeiro membro substituído e B ligado a um segundo membro substituído, e também se refere a tal dissubstituente com A ligado ao segundo membro substituído e B ligado ao primeiro membro substituído.

MODALIDADES REPRESENTATIVAS

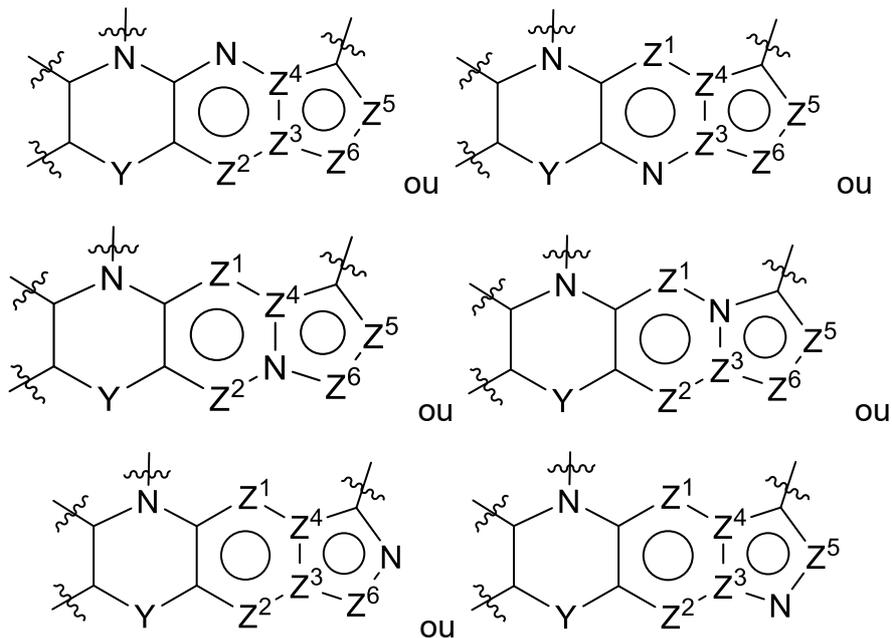
[0239] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



[0240] em que Z^1 - Z^6 e Y são definidos tal como aqui descrito, e os substituintes no anel não aromático marcado por uma ligação e ~ correspondem a R^7 e R^8 como aqui descrito. Em outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula

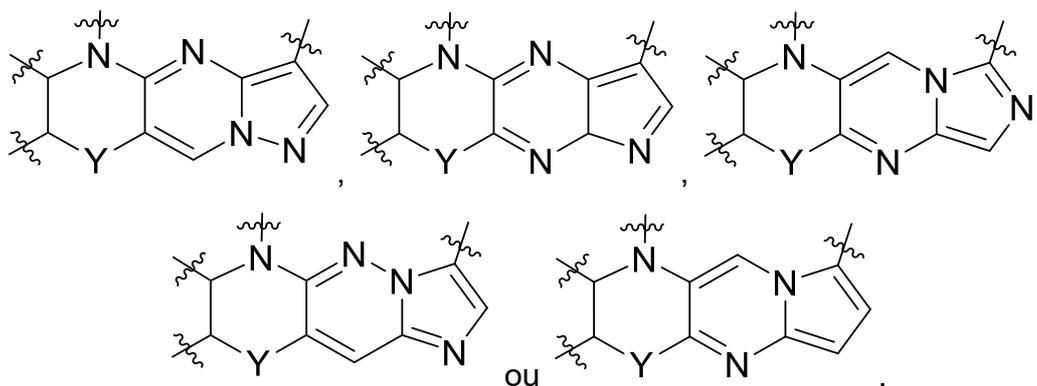


[0241] em que Z^1 - Z^6 , R^9 e R^{10} são definidos de outra forma, como aqui descrito, e os substituintes no anel não aromático marcado por uma ligação e ~ correspondem a R^7 e R^8 como aqui descrito. Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



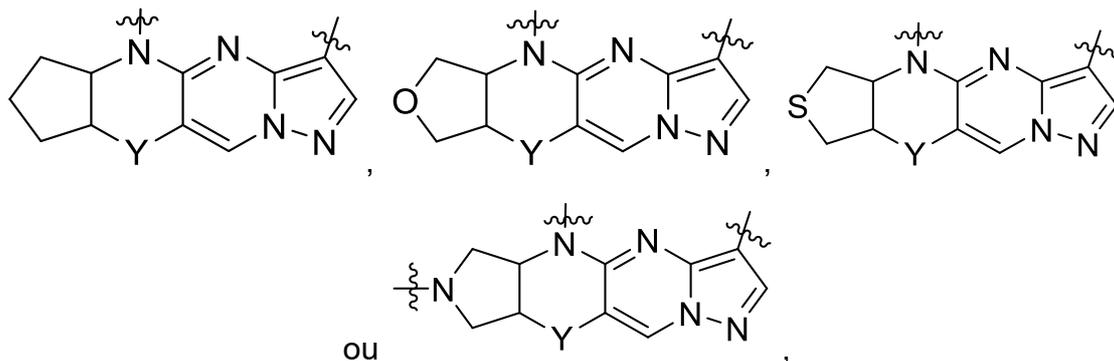
[0242] em que Z^1 - Z^6 e Y são definidos de outra forma, como aqui descrito, e os substituintes no anel não aromático marcado por uma ligação e ~ correspondem a R^7 e R^8 como aqui descrito. Em algumas modalidades, cada um dos Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é, independentemente, N, NH, C ou CH. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^3 e Z^6 são N, Z^2 e Z^5 são CH e Z^4 é C. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^3 e Z^6 são N, Z^2 e Z^5 são CH, Z^4 é C, e Y é O. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^2 e Z^6 são N, Z^5 é CH, e Z^3 e Z^4 são C. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^2 e Z^6 são N, Z^5 é CH, Z^3 e Z^4 são C e Y é O. Em algumas modalidades, Z^2 , Z^4 e Z^5 são N, Z^1 e Z^6 são CH e Z^3 é C. Em algumas modalidades, Z^2 , Z^4 e Z^5 são N, Z^1 e Z^6 são CH, Z^3 é C e Y é O. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^4 e Z^6 são N, Z^2 e Z^5 são CH e Z^3 é C. Em algumas modalidades, Z^1 , Z^4 e Z^6 são N, Z^2 e Z^5 são CH, Z^3 é C e Y é O. Em alguns modalidades, Z^2 e Z^4 são N, Z^1 , Z^5 e Z^6 são CH e Z^3 é C. Em algumas modalidades, Z^2 e Z^4 são N, Z^1 , Z^5 e Z^6 são CH, Z^3 é C, e Y é O.

[0243] Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



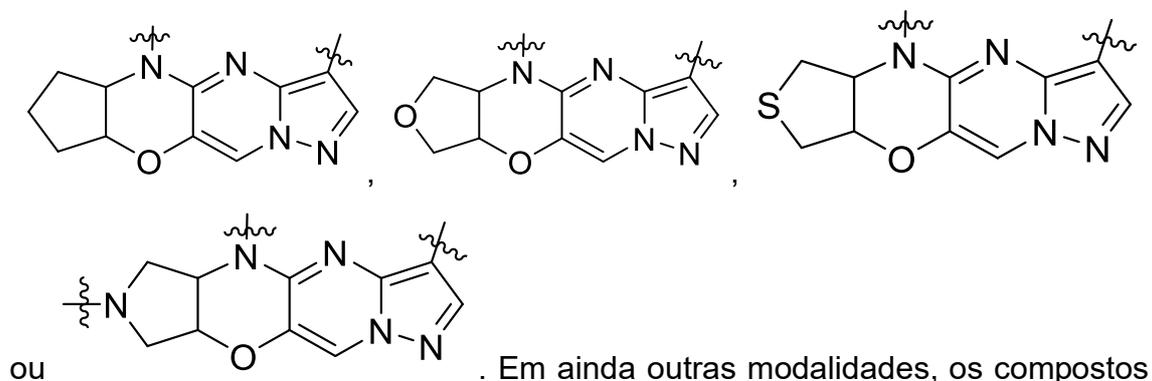
[0244] em que Y é definido de outra forma, como aqui

descrito, e os substituintes no anel não aromático marcado por uma ligação e ~ correspondem a R⁷ e R⁸ como aqui descrito. Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula

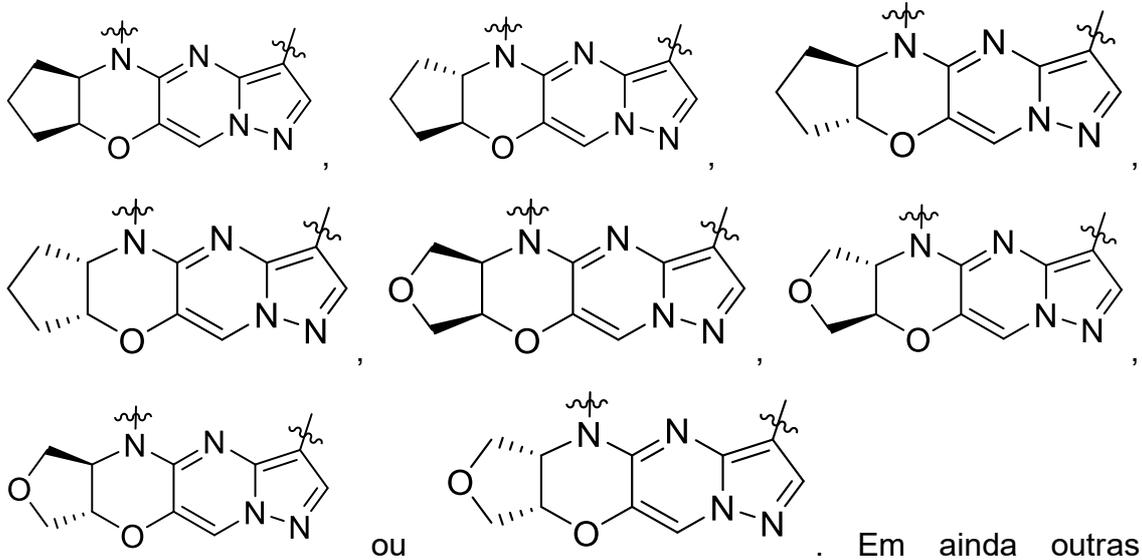


[0245] em que Y é definido de outra forma como aqui

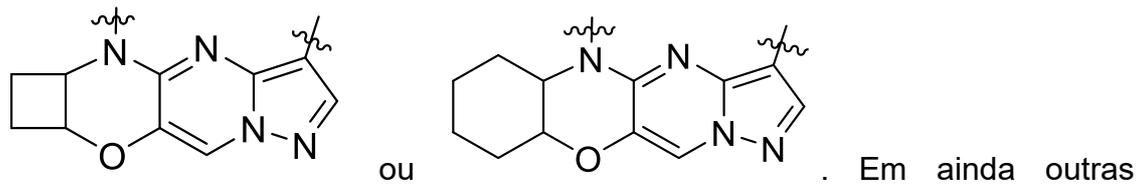
descrito. Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



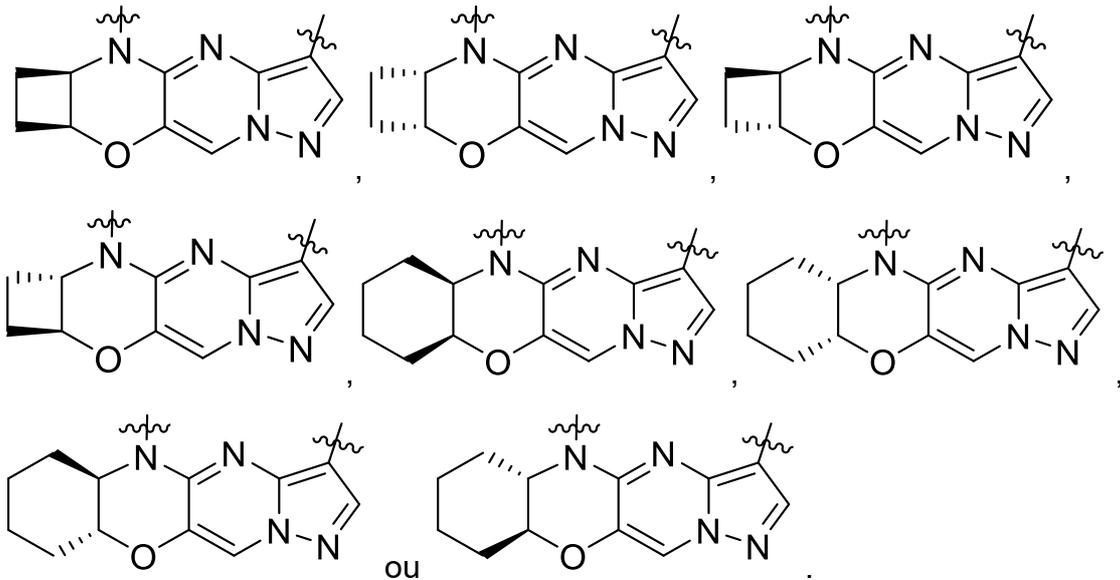
. Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos compreendem uma porção química da fórmula



[0246] Em algumas modalidades, L é $-C(R^1)(R^2)-$. Em algumas modalidades, L é X. Em algumas modalidades, quando t é 1, L é $-C(R^1)(R^2)-$.

[0247] Em algumas modalidades, X é $-O-$. Em algumas modalidades, X é $-S-$. Em algumas modalidades, X é $-S(O)-$. Em algumas modalidades, X é $-S(O)_2$. Em algumas modalidades, quando t é 1, L não é X. Em algumas modalidades, quando t é 2, 2 ou 4, o L ligado diretamente ao nitrogênio amida no macrociclo não é X.

[0248] Em algumas modalidades, cada R^1 e R^2 é, independentemente, H, deutério, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C_3-C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6-C_{10} arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ ou $-NO_2$.

[0249] Em algumas modalidades, R^1 e R^2 são cada um, independentemente, H, deutério, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; em que cada átomo de hidrogênio em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila e C_6-C_{10} arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ alquila, $-OC_1-C_6$ alquil(C_6-C_{10} arila), $-NH_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alquila, $-OC(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OC(=N)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1-C_6$ alquila, $-OS(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)C_1-C_6$ alquila, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHC(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHC(O)OC_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)OC_1-C_6$ alquila, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $C(O)OH$, $-NHS(O)C_1-C_6$ alquila, $-NHS(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)C_1-C_6$ alquila, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-NHS(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-N(C_1-C_6$ alquil) $S(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-C(O)C_1-C_6$ alquila, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ alquila, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-SC_1-C_6$ alquila, $-S(O)C_1-C_6$ alquila, $-S(O)_2C_1-C_6$ alquila, $-S(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-S(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OS(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OS(O)_2N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OS(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-OS(O)_2NH(C_1-C_6$ alquila), $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-P(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-P(O)(C_1-C_6$ alquila) $_2$, C_3-C_6 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0250] Em algumas modalidades, R^1 é H. Em algumas modalidades, R^2 é H. Em algumas modalidades, R^1 é C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^1 é metila. Em algumas modalidades, R^1 é C_3-C_6

cicloalquila. Em algumas modalidades, R^1 é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^2 é C_1 - C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^2 é metila. Em algumas modalidades, R^2 é C_3 - C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^2 é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^1 é H e R^2 é C_1 - C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam um C_3 - C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^1 e R^2 tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados, formam um anel de ciclopropano.

[0251] Em algumas modalidades, M é CR^3 . Em algumas modalidades, M é N. Em algumas modalidades, M^1 é CR^4 .

[0252] Em algumas modalidades, cada R^3 , R^4 e R^5 é, independentemente, hidrogênio, deutério, halogênio, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R^4 e R^5 tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados formam uma C_5 - C_8 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6 - C_{10} arila, heteroarila mono ou bicíclica, C_5 - C_8 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$,

-P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂. Em algumas modalidades, cada R³, R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C₁-C₆ alquila, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NHC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquila)₂ ou -CF₃. Em algumas modalidades, R³ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio. Em algumas modalidades, R³ é H ou F. Em algumas modalidades, R⁴ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio. Em algumas modalidades, R⁴ é H ou Cl. Em algumas modalidades, R⁵ é F.

[0253] Em algumas modalidades, R⁶ é H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂. Em algumas modalidades, R⁶ é H, C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros.

[0254] Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído

por deutério, halogênio, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ ou $-NO_2$.

[0255] Em algumas modalidades, R^7 e R^8 combinam-se para formar uma C_3 - C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C_3 - C_7 cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C_6 - C_{10} arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, $-OH$, $-OC_{1-C_6}$ alquila, $-OC(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-OC(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-OC(=N)NH_2$, $-OC(=N)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-OC(=N)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-OS(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-OS(O)_2C_{1-C_6}$ alquila, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-OS(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-OS(O)_2NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-OS(O)_2N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-SH$, $-SC_{1-C_6}$ alquila, $-S(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-S(O)_2C_{1-C_6}$ alquila, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-S(O)(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-S(O)_2N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-NHC(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OC_{1-C_6}$ alquila, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)OH$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)OC_{1-C_6}$ alquila, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-NHC(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)NH_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $C(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-NHS(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-NHS(O)_2C_{1-C_6}$ alquila, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)_2C_{1-C_6}$ alquila, $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-NHS(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)NH_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-NHS(O)_2N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)_2NH_2$, $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)_2NH(C_{1-C_6}$ alquila), $-N(C_{1-C_6}$ alquil) $S(O)_2N(C_{1-C_6}$ alquila) $_2$, $-C(O)C_{1-C_6}$ alquila, $-C(O)OC_{1-C_6}$ alquila,

-C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂.

[0256] Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um uma cicloalquila de 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

[0257] Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros. Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de tetra-hidrofurano. Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de ciclopentano.

[0258] Em algumas modalidades, Y é -O-, -S-, -NR⁹ ou -CR⁹R¹⁰-. Em algumas modalidades, Y é -O-.

[0259] Em algumas modalidades, R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, ou -P(O)₂OR^e.

[0260] Em algumas modalidades, R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂,

-NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OC₁-C₆ alquila ou -P(O)₂OC₁-C₆ alquila.

[0261] Em algumas modalidades, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila de 5 a 7 membros.

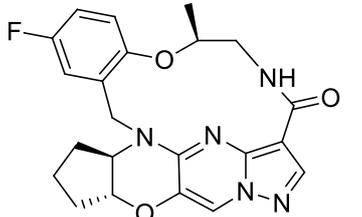
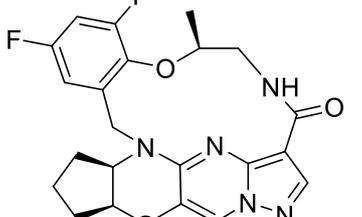
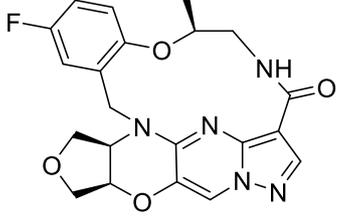
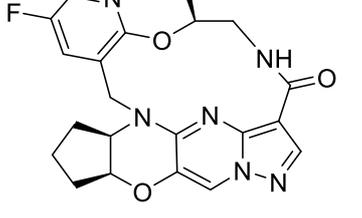
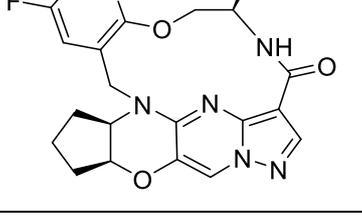
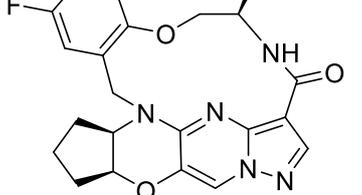
[0262] Em algumas modalidades, p é 1, 2, 3 ou 4. Em algumas modalidades, p é 1.

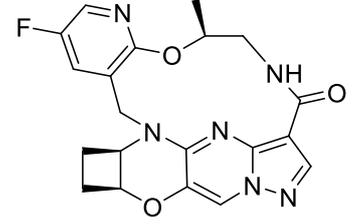
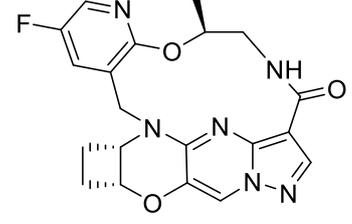
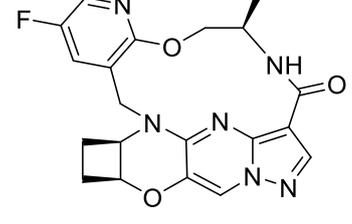
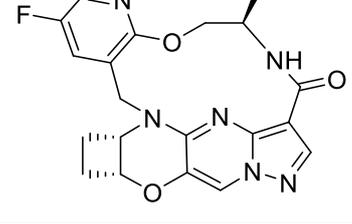
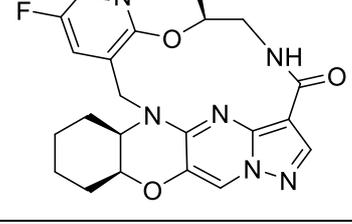
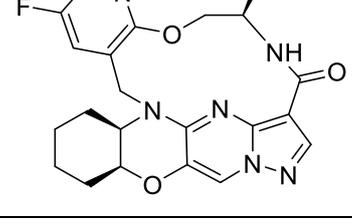
[0263] Em algumas modalidades, t é 1, 2, 3, 4 ou 5. Em algumas modalidades, t é 3. Em algumas modalidades, t é 4. Em algumas modalidades, t é 3 ou 4.

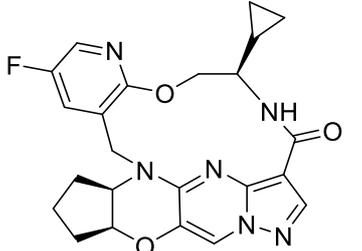
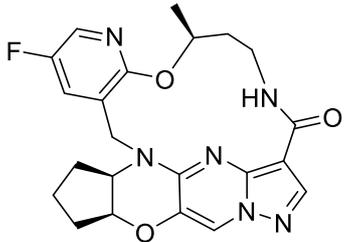
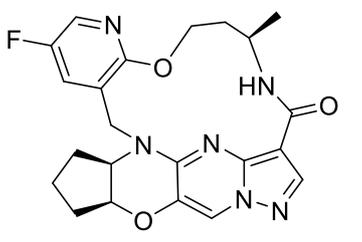
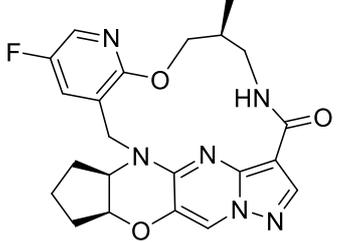
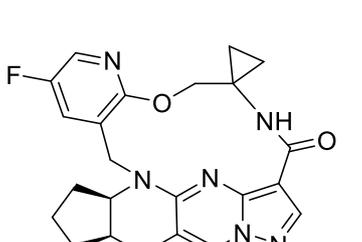
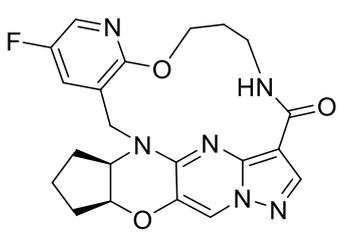
[0264] Em algumas modalidades, n, se presente, é 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, n é 3. Em algumas modalidades, n é 2 ou 3.

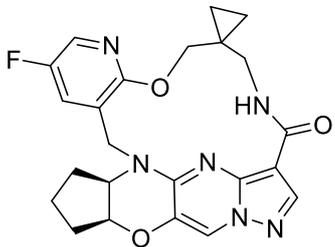
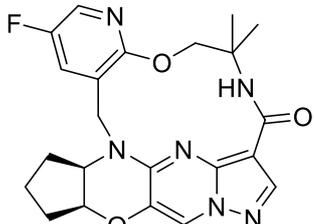
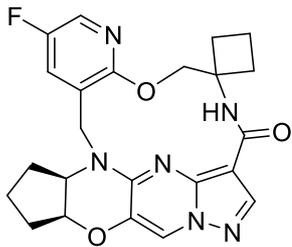
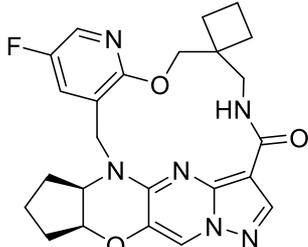
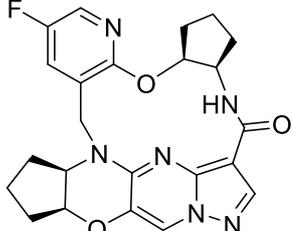
[0265] O seguinte representa modalidades ilustrativas de compostos da fórmula I, II, III e IV:

Composto	Estrutura	Nome
1		<p>(3a<i>R</i>,11<i>S</i>,20a<i>S</i>)-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-<i>i</i>]pirazolo[4,3-<i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-14(11<i>H</i>)-ona</p>

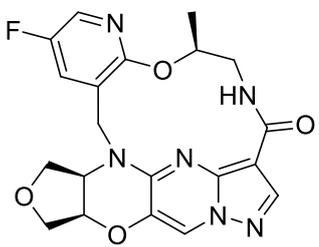
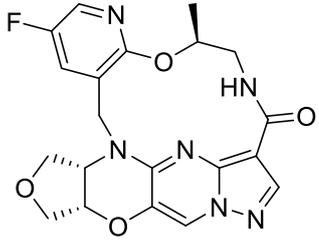
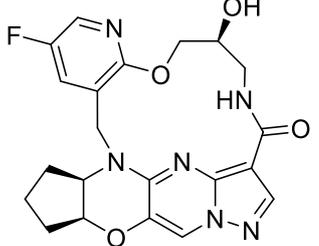
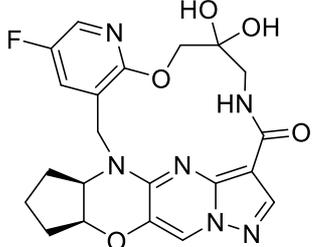
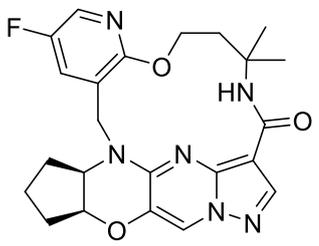
2		(7 <i>S</i>)-3-amino-11-fluoro-7-metil-4-oxo-14-(propan-2-il)-4,5,6,7,13,14-hexa-hidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-12-carbonitrila
3		(3 <i>aR</i> ,11 <i>S</i> ,20 <i>aS</i>)-7,9-difluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
4		(3 <i>aR</i> ,11 <i>S</i> ,20 <i>aR</i>)-7-fluoro-11-metil-1,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-5 <i>H</i> -17,19-(meteno)furo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
5		(3 <i>aR</i> ,11 <i>S</i> ,20 <i>aS</i>)-7-fluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
6		(3 <i>aR</i> ,12 <i>R</i> ,20 <i>aS</i>)-7-fluoro-12-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
7		(3 <i>aR</i> ,12 <i>R</i> ,20 <i>aS</i>)-7,9-difluoro-12-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona

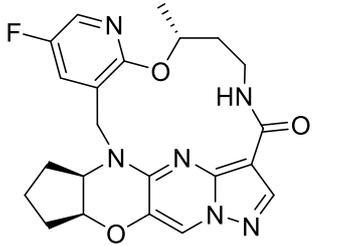
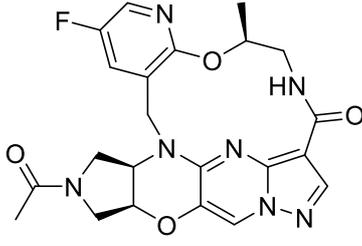
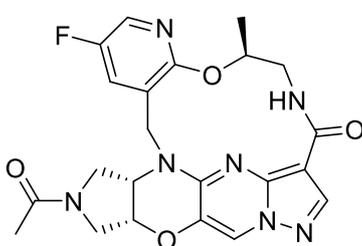
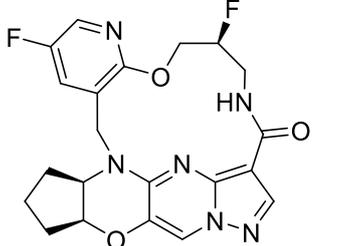
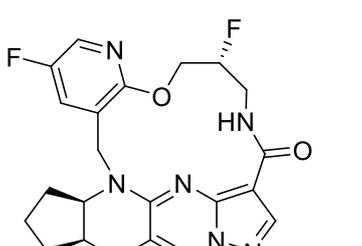
8		(2a <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,19a <i>S</i>)-6-fluoro-10-metil-1,2,2a,11,12,19a-hexa-hidro-4 <i>H</i> -16,18-(meteno)ciclobuta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-13(10 <i>H</i>)-ona
9		(2a <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,19a <i>R</i>)-6-fluoro-10-metil-1,2,2a,11,12,19a-hexa-hidro-4 <i>H</i> -16,18-(meteno)ciclobuta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-13(10 <i>H</i>)-ona
10		(2a <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,19a <i>S</i>)-6-fluoro-11-metil-1,2,2a,11,12,19a-hexa-hidro-4 <i>H</i> -16,18-(meteno)ciclobuta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-13(10 <i>H</i>)-ona
11		(2a <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,19a <i>R</i>)-6-fluoro-11-metil-1,2,2a,11,12,19a-hexa-hidro-4 <i>H</i> -16,18-(meteno)ciclobuta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-13(10 <i>H</i>)-ona
12		(4a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-8-fluoro-12-metil-1,2,3,4,4a,13,14,21a-octa-hidro-6 <i>H</i> -18,20-(meteno)pirazolo[4',3':6,7]pirido[3',2':12,13][1,4,8,10]oxatriazaciclociclotridecino[9,10- <i>c</i>][1,4]benzoxazin-15(12 <i>H</i>)-ona
13		(4a <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-8-fluoro-13-metil-1,2,3,4,4a,13,14,21a-octa-hidro-6 <i>H</i> -18,20-(meteno)pirazolo[4',3':6,7]pirido[3',2':12,13][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecino[9,10- <i>c</i>][1,4]benzoxazin-15(12 <i>H</i>)-ona

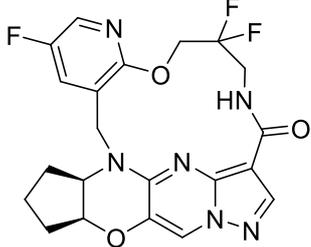
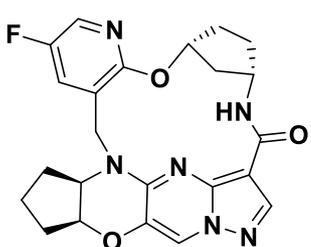
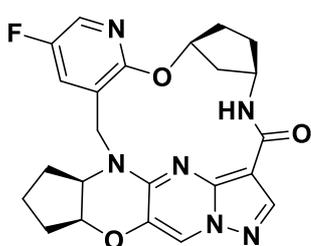
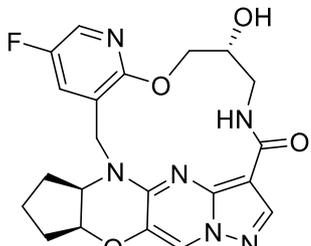
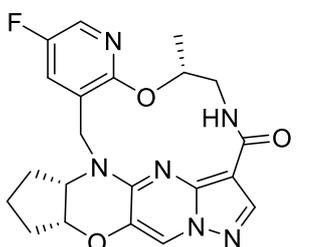
14		(3 <i>aR</i> ,12 <i>R</i> ,20 <i>aS</i>)-12-ciclopropil-7-fluoro-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11 <i>H</i>)-ona
15		(3 <i>aR</i> ,11 <i>S</i> ,21 <i>aS</i>)-7-fluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
16		(3 <i>aR</i> ,13 <i>R</i> ,21 <i>aS</i>)-7-fluoro-13-metil-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
17		(3 <i>aR</i> ,12 <i>S</i> ,21 <i>aS</i>)-7-fluoro-12-metil-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
18		(3 <i>a'R</i> ,20 <i>a'S</i>)-7'-fluoro-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3 <i>a'H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,20 <i>a'H</i> -espiro[ciclopropano-1,12'-[10,20]dioxo[4,9,13,16,17,18]hexa-aza[17,19](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin]-14'-ona
19		(3 <i>aR</i> ,21 <i>aS</i>)-7-fluoro-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona

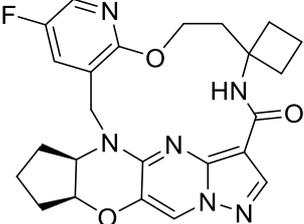
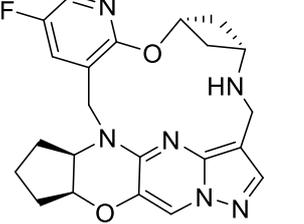
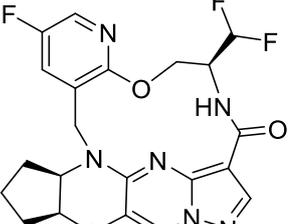
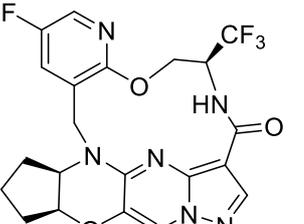
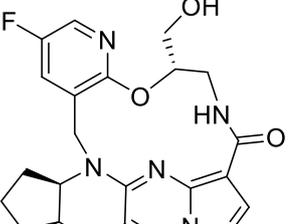
20		<p>(3a'R,21a'S)-7'-fluoro-1'H,2'H,3'H,3a'H,5'H,11'H,13'H,14'H,15'H,21a'H-espiro[ciclopropano-1,12'-[10,21]dioxo[4,9,14,17,18,19]hexa-aza[18,20](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazacicotetradecin]-15'-ona</p>
21		<p>(3aR,20aS)-7-fluoro-12,12-dimetil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1H,5H-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-][1,4,8,10]oxatriazacicotridecin-14(11H)-ona</p>
22		<p>(3a'R,20a'S)-7'-fluoro-1'H,2'H,3'H,3a'H,5'H,11'H,13'H,14'H,20a'H-espiro[ciclobutano-1,12'-[10,20]dioxo[4,9,13,16,17,18]hexa-aza[17,19](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-][1,4,8,10]oxatriazacicotridecin]-14'-ona</p>
23		<p>(3a'R,21a'S)-7'-fluoro-1'H,2'H,3'H,3a'H,5'H,11'H,13'H,14'H,15'H,21a'H-espiro[ciclobutano-1,12'-[10,21]dioxo[4,9,14,17,18,19]hexa-aza[18,20](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazacicotetradecin]-15'-ona</p>
24		<p>(3aS,11aR,14aS,21aR)-18-fluoro-2,3,3a,11,11a,12,13,14,14a,21a-deca-hidro-1H,10H,20H-7,5-(meteno)ciclopenta[b]ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-</p>

		Γ [1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-10-ona
25		(3a'R,20a'S)-3,3,7'-trifluoro-1'H,2'H,3'H,3a'H,5'H,11'H,13'H,14'H,20a'H-espiro[ciclobutano-1,12'-[10,20]dioxo[4,9,13,16,17,18]hexaaza[17,19](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- Γ][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin]-14'-ona
26		(3a'R,20a'S)-7'-fluoro-1'H,2'H,3'H,3a'H,5'H,11'H,13'H,14'H,20a'H-espiro[ciclopentano-1,12'-[10,20]dioxo[4,9,13,16,17,18]hexaaza[17,19](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- Γ][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin]-14'-ona
27		(3aR,21aS)-7-fluoro-12,12-dimetil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
28		(3aR,13S,21aS)-7-fluoro-13-metil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
29		(3aR,21aS)-7-fluoro-12-metil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona

30		<p>(3aR,11S,20aR)-7-fluoro-11-metil-1,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-5H-17,19-(meteno)furo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4-i]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11H)-ona</p>
31		<p>(3aS,11S,20aS)-7-fluoro-11-metil-1,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-5H-17,19-(meteno)furo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4-i]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11H)-ona</p>
32		<p>(3aR,12S,21aS)-7-fluoro-12-hidroxi-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona</p>
33		<p>(3aR,21aS)-7-fluoro-12,12-di-hidroxi-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona</p>
34		<p>(3aR,21aS)-7-fluoro-13,13-dimetil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona</p>

35		(3 <i>aR</i> ,11 <i>R</i> ,21 <i>aS</i>)-7-fluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
36		(3 <i>aR</i> ,11 <i>S</i> ,20 <i>aS</i>)-2-acetil-7-fluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>]pyrrolo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11 <i>H</i>)-ona
37		(3 <i>aS</i> ,11 <i>S</i> ,20 <i>aR</i>)-2-acetil-7-fluoro-11-metil-2,3,3 <i>a</i> ,12,13,20 <i>a</i> -hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>]pyrrolo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11 <i>H</i>)-ona
38		(3 <i>aR</i> ,12 <i>S</i> ,21 <i>aS</i>)-7,12-difluoro-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona
39		3 <i>aR</i> ,12 <i>R</i> ,21 <i>aS</i>)-7,12-difluoro-2,3,3 <i>a</i> ,11,12,13,14,21 <i>a</i> -octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona

40		(3aR,21aS)-7,12,12-trifluoro-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazacicotetradecin-15-ona
41		(3aR,11R,14S,22aS)-7-fluoro-2,3,3a,12,13,14,15,22a-octa-hidro-1H,5H-11,14-methano-19,21-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazaciclopentadecin-16(11H)-ona
42		(3aR,11S,14R,22aS)-7-fluoro-2,3,3a,12,13,14,15,22a-octa-hidro-1H,5H-11,14-methano-19,21-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazaciclopentadecin-16(11H)-ona
43		(3aR,12R,21aS)-7-fluoro-12-hidroxi-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1H,5H,15H-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-e]pirazolo[3,4-h]pirido[2,3-b][1,5,7,11]oxatriazacicotetradecin-15-ona
44		(3aS,11R,20aR)-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1H,5H-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-l]pirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazacicotridecin-14(11H)-ona

45		(3a' <i>R</i> ,21a' <i>S</i>)-7'-fluoro-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,12' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,15' <i>H</i> ,21a' <i>H</i> -espiro[ciclobutano-1,13'-[10,21]dioxo[4,9,14,17,18,19]hexa-aza[18,20](meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclodecin]-15'-ona
46		(3a <i>R</i> ,11 <i>s</i> ,13 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7-fluoro-2,3,3a,12,13,14,15,21a-octa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -11,13-metano-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>h</i>]pirido[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]oxatriazaciclodecina
47		(3a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-12-(difluorometil)-7-fluoro-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
48		(3a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-fluoro-12-(trifluorometil)-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona
49		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-fluoro-11-(hidroximetil)-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4- <i>i</i>]pirazolo[4,3- <i>f</i>]pirido[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-14(11 <i>H</i>)-ona

[0266] Os versados na técnica reconhecerão que as espécies listadas ou ilustradas neste documento não são exaustivas, e que espécies adicionais dentro do escopo desses termos definidos também podem ser selecionadas.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0267] Para fins de tratamento, as composições farmacêuticas que compreendem os compostos aqui descritos podem ainda compreender um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Um excipiente farmacêuticamente aceitável é uma substância que não é tóxica e é biologicamente adequada para administração a um sujeito. Tais excipientes facilitam a administração dos compostos aqui descritos e são compatíveis com o ingrediente ativo. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem estabilizadores, lubrificantes, tensoativos, diluentes, antioxidantes, ligantes, agentes corantes, agentes de volume, emulsificantes, ou agentes modificadores de sabor. Em modalidades preferidas, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção são composições estéreis. As composições farmacêuticas podem ser preparadas usando técnicas de composição conhecidas ou que se tornam disponíveis para os versados na técnica.

[0268] As composições estéreis também são contempladas pela invenção, incluindo composições que estão de acordo com os regulamentos nacionais e locais que governam essas composições.

[0269] As composições e compostos farmacêuticos aqui descritos podem ser formulados como soluções, emulsões, suspensões ou dispersões em solventes ou veículos farmacêuticos adequados, ou como pílulas, comprimidos, pastilhas, supositórios, sachês, drágeas, grânulos, pós, pós para reconstituição ou cápsulas juntamente com veículos sólidos de acordo com métodos convencionais conhecidos na técnica para a preparação de várias formas de dosagem. As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por uma via de entrega adequada, como vias oral, parentérica,

retal, nasal, tópica ou ocular, ou por inalação. Preferencialmente, as composições são formuladas para administração intravenosa ou oral.

[0270] Para administração oral, os compostos da invenção podem ser fornecidos em uma forma sólida, como um comprimido ou cápsula, ou como uma solução, emulsão ou suspensão. Para preparar as composições orais, os compostos da invenção podem ser formulados para produzir uma dosagem de, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a 1 g por dia, ou cerca de 1 mg a 50 mg por dia, ou cerca de 50 a 250 mg por dia, ou cerca de 250 mg a 1 g por dia. Os comprimidos orais podem incluir o ingrediente (ou ingredientes) ativo misturado com excipientes farmacologicamente aceitáveis compatíveis, como diluentes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes. Cargas inertes adequadas incluem carbonato de sódio e de cálcio, fosfato de sódio e de cálcio, lactose, amido, açúcar, glicose, metil celulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol e semelhantes. Excipientes orais líquidos exemplares incluem etanol, glicerol, água e semelhantes. Amido, polivinil-pirrolidona (PVP), amido glicolato de sódio, celulose microcristalina e ácido algínico são exemplos de agentes desintegrantes. Agentes de ligação podem incluir amido e gelatina. O agente lubrificante, se presente, pode ser estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com um material como monoestearato de glicerila ou distearato de glicerila para retardar a absorção no trato gastrointestinal ou podem ser revestidos com um revestimento entérico.

[0271] Cápsulas para administração oral incluem cápsulas de gelatina dura e mole. Para preparar cápsulas de gelatina dura, ingrediente ativo (ou ingredientes ativos) pode ser misturado com um diluente sólido, semissólido ou líquido. Cápsulas de gelatina mole podem ser preparadas misturando o ingrediente ativo com água, um óleo, como óleo de amendoim ou azeite, parafina líquida, uma mistura de mono e di-glicerídeos de ácidos graxos de cadeia curta, polietileno glicol 400 ou propileno glicol.

[0272] Os líquidos para administração oral podem estar na forma de suspensões, soluções, emulsões ou xaropes, ou podem ser liofilizados ou apresentados como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais composições líquidas podem opcionalmente conter: excipientes farmacologicamente aceitáveis, como agentes de suspensão (por exemplo, sorbitol, metil celulose, alginato de sódio, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio e similares); veículos não aquosos, por exemplo, óleo (por exemplo, óleo de amêndoa ou óleo de coco fracionado), propileno glicol, álcool etílico ou água; conservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico); agentes molhantes tais como lecitina; e, se desejado, agentes aromatizantes ou corantes.

[0273] Para uso parenteral, incluindo vias intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal ou subcutânea, os agentes da invenção podem ser fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas a um pH e isotonicidade apropriados ou em óleo parenteralmente aceitável. Veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Tais formas podem ser apresentadas em forma de dose unitária, como ampolas ou dispositivos de injeção descartáveis, em formas de múltiplas doses, como frascos dos quais a dose apropriada pode ser retirada, ou em uma forma sólida ou pré-concentrada que pode ser usada para preparar uma formulação injetável. As doses de infusão ilustrativas variam de cerca de 1 a 1.000 µg/kg/minuto de agente misturado por adição com um veículo farmacêutico durante um período que varia de alguns minutos a vários dias.

[0274] Para administração nasal, inalada ou oral, as composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas utilizando, por exemplo, uma formulação em aspersão que contém também um veículo adequado. As composições da invenção podem ser formuladas para administração retal como um supositório.

[0275] Para aplicações tópicas, os compostos da presente invenção são preferencialmente formulados como cremes ou pomadas ou um veículo semelhante adequado para administração tópica. Para administração tópica, os compostos da invenção podem ser misturados com um veículo farmacêutico a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 10% de medicamento para veículo. Outro modo de administrar os agentes da invenção pode utilizar uma formulação de adesivo para entrega transdérmica eficaz.

[0276] Conforme usado neste documento, os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem tanto o tratamento "preventivo" quanto o "curativo". O tratamento "preventivo" se destina a indicar um adiamento do desenvolvimento de uma doença, um sintoma de uma doença ou condição médica, suprimindo os sintomas que possam aparecer ou reduzindo o risco de desenvolvimento ou recorrência de uma doença ou sintoma. O tratamento "curativo" inclui reduzir a gravidade ou suprimir o agravamento de uma doença, sintoma ou condição existente. Assim, o tratamento inclui melhorar ou prevenir o agravamento dos sintomas da doença existentes, prevenir a ocorrência de sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas sistêmicas subjacentes de sintomas, inibir o distúrbio ou doença, por exemplo, interromper o desenvolvimento do distúrbio ou doença, aliviar o distúrbio ou doença, causar regressão do distúrbio ou doença, aliviar uma condição causada pela doença ou distúrbio ou interromper os sintomas da doença ou distúrbio.

[0277] O termo "sujeito" refere-se a um paciente mamífero que necessita desse tratamento, como um ser humano.

[0278] Doenças exemplares incluem câncer, dor, doenças neurológicas, doenças autoimunes e inflamação. Câncer inclui, por exemplo, o câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais, cânceres gástricos e esôfago-gástricos, glioblastoma, cânceres de cabeça e pescoço, tumores miofibroblástico inflamatório e linfoma de células grandes anaplásicas. A dor inclui, por exemplo, dor de qualquer fonte ou etiologia, incluindo dor de

câncer, dor de tratamento quimioterapêutico, dor de nervo, dor de lesão ou outras fontes. As doenças autoimunes incluem, por exemplo, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, diabetes tipo I e lúpus. Doenças neurológicas exemplares incluem a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a esclerose lateral Amiotrófica e a doença de Huntington. Doenças inflamatórias exemplares incluem aterosclerose, alergia e inflamação por infecção ou lesão.

[0279] Em um aspecto, os compostos e as composições farmacêuticas da invenção alvejam especificamente tirosina quinases receptoras, em particular, RET. Em um outro aspecto, os compostos e as composições farmacêuticas da invenção alvejam especificamente tirosina quinases não receptoras, em particular, SRC. Em ainda outro aspecto, os compostos e as composições farmacêuticas da invenção alvejam especificamente tirosina quinases receptoras e tirosina quinases não receptoras, tais como RET e SRC, respectivamente. Assim, esses compostos e composições farmacêuticas podem ser utilizados para prevenir, reverter, retardar ou inibir a atividade de uma ou mais dessas quinases. Em modalidades preferidas, os métodos de tratamento têm como alvo o câncer. Em outras modalidades, os métodos são para o tratamento de câncer de pulmão ou câncer de pulmão de células não pequenas.

[0280] Nos métodos inibitórios da invenção, uma "quantidade eficaz" significa uma quantidade suficiente para inibir a proteína-alvo. A medição dessa modulação-alvo pode ser realizada por métodos analíticos de rotina, como os descritos abaixo. Essa modulação é útil em uma variedade de configurações, incluindo ensaios *in vitro*. Em tais métodos, a célula é preferencialmente uma célula cancerígena com sinalização anormal devido à regulação positiva de RET e/ou SRC.

[0281] Nos métodos de tratamento de acordo com a invenção, uma "quantidade eficaz" significa uma quantidade ou dose suficiente para geralmente trazer o benefício terapêutico desejado em sujeitos que necessitam desse tratamento. Quantidades ou doses efetivas dos compostos da

invenção podem ser determinadas por métodos de rotina, como modelagem, escalonamento de doses ou ensaios clínicos, levando em consideração fatores de rotina, por exemplo, o modo ou via de administração ou entrega de fármacos, a farmacocinética do agente, a gravidade e o estado da infecção, o estado de saúde, a condição e o peso do sujeito e o julgamento do médico assistente. Uma dose exemplar está na faixa de cerca de 0,1 mg a 1 g por dia, ou cerca de 1 mg a 50 mg por dia, ou cerca de 50 a 250 mg por dia ou cerca de 250 mg a 1 g por dia. A dosagem total pode ser dada em unidades de dosagem única ou dividida (por exemplo, BID, TID, QID).

[0282] Após a melhora da doença do paciente, a dose pode ser ajustada para tratamento preventivo ou de manutenção. Por exemplo, a dosagem ou a frequência da administração, ou ambas, podem ser reduzidas em função dos sintomas, a um nível em que o efeito terapêutico ou profilático desejado é mantido. Obviamente, se os sintomas foram aliviados para um nível apropriado, o tratamento pode cessar. Os pacientes podem, no entanto, exigir tratamento intermitente a longo prazo, após qualquer recorrência dos sintomas. Os pacientes também podem precisar de tratamento crônico a longo prazo.

COMBINAÇÕES DE FÁRMACO

[0283] Os compostos da invenção aqui descritos podem ser utilizados em composições ou métodos farmacêuticos em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais no tratamento das doenças e distúrbios aqui descritos. Outros ingredientes ativos adicionais incluem outros agentes terapêuticos ou que atenuam os efeitos adversos das terapias para os alvos pretendidos da doença. Tais combinações podem servir para aumentar a eficácia, melhorar outros sintomas da doença, diminuir um ou mais efeitos colaterais ou diminuir a dose necessária de um composto da invenção. Os ingredientes ativos adicionais podem ser administrados em uma composição farmacêutica separada de um composto da presente invenção ou podem ser incluídos com um composto da presente invenção em uma única composição farmacêutica. Os ingredientes ativos adicionais podem ser

administrados simultaneamente com, antes ou após a administração de um composto da presente invenção.

[0284] Os agentes de combinação que incluem ingredientes ativos adicionais são aqueles que são conhecidos ou descobertos como eficazes no tratamento das doenças e distúrbios aqui descritos, incluindo aqueles ativos contra outro alvo associado à doença. Por exemplo, as composições e formulações da invenção, bem como métodos de tratamento, podem ainda compreender outros fármacos ou produtos farmacêuticos, por exemplo, outros agentes ativos úteis para o tratamento ou paliativos para as doenças-alvo ou sintomas ou condições relacionados. Para indicações de câncer, esses agentes adicionais incluem, mas não estão limitados a, inibidores de cinase, como inibidores de EGFR (por exemplo, erlotinibe, gefitinibe), inibidores de Raf (por exemplo, vemurafenibe), inibidores de VEGFR (por exemplo, sunitinibe), inibidores de ALK (por exemplo, crizotinibe) agentes quimioterápicos padrão, como agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos antitumorais, inibidores da topoisomerase, drogas de platina, inibidores mitóticos, anticorpos, terapias hormonais ou corticosteroides. Para indicações de dor, agentes combinados adequados incluem anti-inflamatórios como NSAIDs. As composições farmacêuticas da invenção podem adicionalmente compreender um ou mais desses agentes ativos, e métodos de tratamento podem adicionalmente compreender a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais desses agentes ativos.

SÍNTESE QUÍMICA

[0285] Entidades químicas exemplares úteis nos métodos da descrição serão agora descritas por referência a esquemas sintéticos ilustrativos para sua preparação geral abaixo e os exemplos específicos a seguir. Artesãos irá reconhecer que, para obter os vários compostos aqui descritos, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes finais desejados passarão por todo o esquema de reação com ou sem proteção, conforme apropriado, para se obter

o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, no lugar do substituinte final desejado, um grupo adequado que possa passar pelo esquema de reação e ser substituído, conforme apropriado, pelo substituinte desejado. Além disso, um versado na técnica reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser realizadas em qualquer ordem que seja compatível com a funcionalidade dos grupos pendentes específicos.

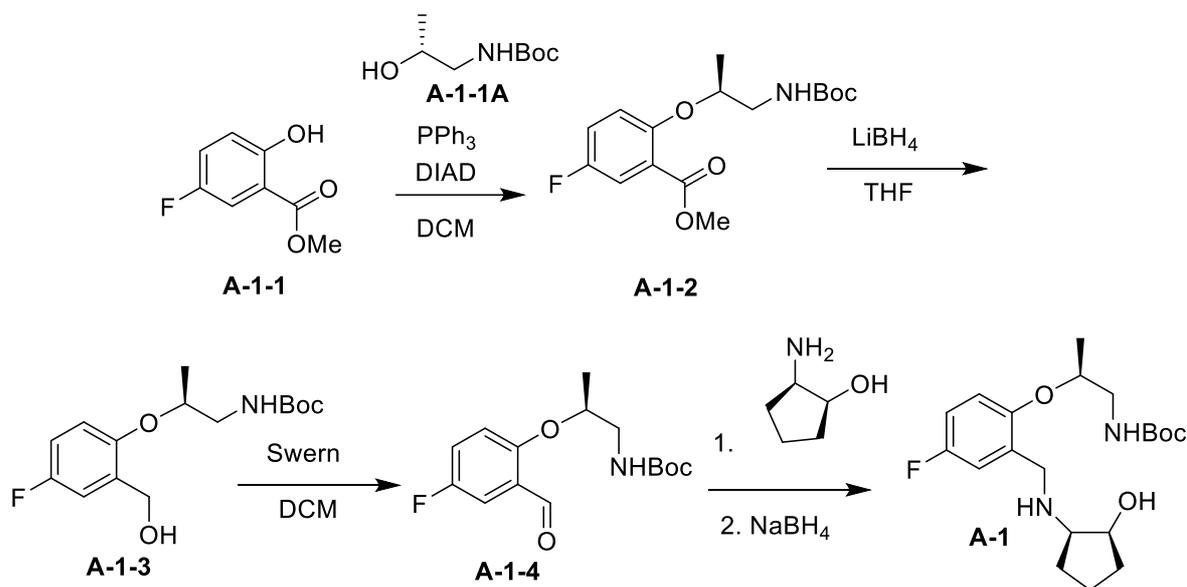
[0286] Abreviações: Os exemplos descritos no presente documento usam materiais, incluindo, entre outros, aqueles descritos pelas seguintes abreviações conhecidas dos versados na técnica:

g	grama
eq	equivalentes
mmol	milimols
ml	mililitro
EtOAc	acetato de etila
MHz	megahertz
ppm	partes por milhão
δ	mudança química
s	singleto
d	duplete
t	triplete
q	quarteto
quin	quinteto
br	amplo
m	multiplete
Hz	hertz
THF	tetra-hidrofurano
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
PE	éter de petróleo
EA	acetato de etila
R_f	fator de retardo
N	normal
J	constante de acoplamento
DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
n-BuOH	n-butanol
DIEA	n,n-di-isopropiletilamina
TMSCI	cloreto de trimetilsilila
min	minutos

h	horas
Me	metila
Et	etila
i-Pr	isopropila
TLC	cromatografia em camada fina
M	molar
Número de composto	número do composto
MS	espectro de massa
<i>m/z</i>	razão massa-carga
Ms	metanossulfonila
FDPP	difenilfosfinato de pentafluorofenila
Boc	terc-butiloxicarbonila
TFA	ácido trifluoroacético
Tos	toluenossulfonila
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
μM	micromolar
ATP	trifosfato de adenosina
IC ₅₀	concentração inibidora meio máxima
U/ml	unidades de atividade por mililitro
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potássio
DIAD	azodicarboxilato de di-isopropila
MeTHF	2-metiltetraidrofurano
MOM	metoximetila
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPPA	azida de difenilfosforila
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
TBAF	Fluoreto de amônio de tetrabutila
TEA	Trietilamina
TBS	Terc-butildimetilsilila

MÉTODO GERAL A.

[0287] Preparação de {(2*S*)-2-[4-fluoro-2-({[(1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]amino}metil)fenoxi]propil}carbamato de *terc*-butila (A-1)



[0288] Etapa 1. A uma mistura seca de azeótropo de A-1-1 (0,9615 g, 5,65 mmol) e A-1-1A (1,19 g, 6,78 mmol) em DCM (3,62 ml) foi adicionado PPh₃ (2,22 g, 8,48 mmol). A mistura foi agitada até tudo se dissolver. Adicionou-se DIAD (1,83 g, 9,04 mmol, 1,78 ml) muito lentamente com mistura a 0 °C. A reação foi aquecida a 25 °C e agitada durante 16 h. DCM (5 ml) e solução de NaOH 2 M (20 ml) foram adicionados e agitados vigorosamente durante 4 horas. A mistura foi extraída com DCM (3 x 15 ml), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica 12 g, 0 a 30% de acetato de etila em hexano) forneceu A-1-2 (1,35 g, 73%).

[0289] Etapa 2. A uma solução de A-1-2 (1,35 g, 4,13 mmol) em THF (8,27 ml) a 0 °C foi adicionado boro-hidreto de lítio (720,51 mg, 33,08 mmol) em pequenos lotes e a mistura foi agitada durante 1 h e foi removida do banho frio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h, depois foi diluída com água (5 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 5 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. A cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 24 g, acetato de etila em hexanos) produziu A-1-3 (1,08 g, 3,60 mmol, 87,09% de rendimento).

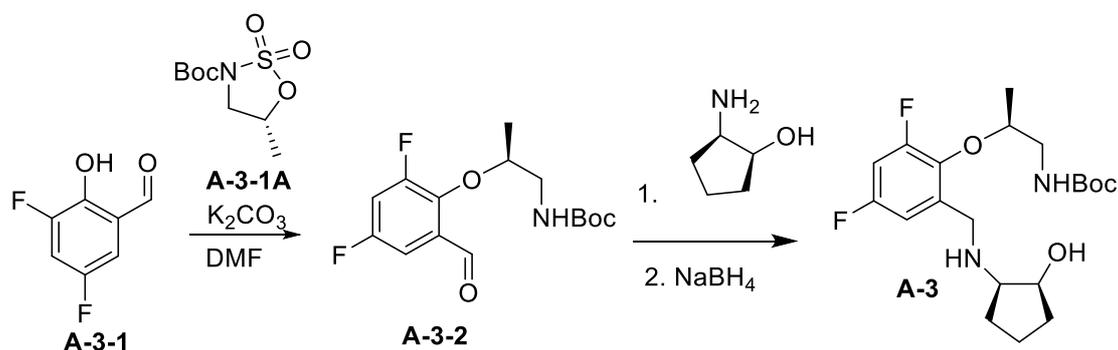
[0290] Etapa 3. Adicionou-se DMSO (422,82 mg, 5,41 mmol, 384,38 μ l) em DCM (6 ml) gota a gota a -78 °C a cloreto de oxalila (686,85 mg, 5,41 mmol, 464,09 μ l) em DCM (6 ml). A mistura foi agitada durante 20 minutos e A-1-3 (1,08 g, 3,61 mmol) em DCM (6 ml) foi adicionado gota a gota a -78 °C e agitada durante 20 minutos seguido de adição de TEA (1,83 g, 18,04 mmol, 2,51 ml). A mistura foi agitada quando a temperatura aumentou para a temperatura ambiente ao longo de 18 h. A reação foi extinta com água (10 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com DCM (2 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. A cromatografia flash (ISCO, 24 g de ouro de sílica, 0 a 30% de acetato de etila em hexanos) produziu A-1-4 (460,2 mg, 1,55 mmol, 42,90% de rendimento).

[0291] Etapa 4. Uma solução de sal de HCl (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (69 mg, 504 μ mol), Base de Hunig (196 mg, 0,26 ml, 1,5 mmol) e A-1-4 (150,00 mg, 504 μ mol) em MeOH seco (2,50 ml) foi aquecida a 65 °C durante 1 h. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e NaBH₄ (38 mg, 1,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h e depois extinta com água (3 ml) e agitada por 5 min. A mistura foi extraída com DCM (3 x 5 ml), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 25 a 50% de acetato de etila em hexano) proporcionou A-1 (125,3 mg, 327 μ mol, 64,9% de rendimento).

[0292] O Composto A-2 foi preparado de acordo com o Método Geral A utilizando (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol na Etapa 4.

MÉTODO GERAL B.

[0293] Preparação de {(2*S*)-2-[2,4-difluoro-6-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxíciclopentil)amino)metil]fenoxi]propil}carbamato de *terc*-butila (A-3)



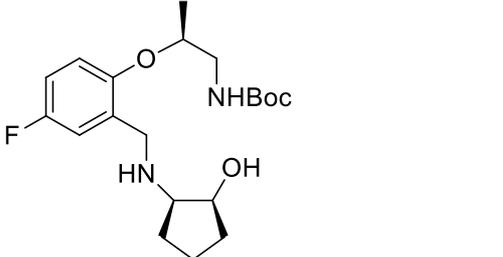
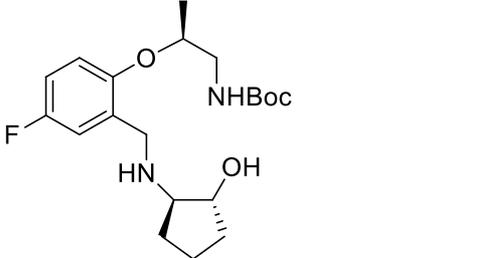
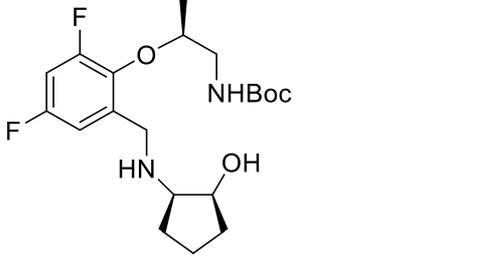
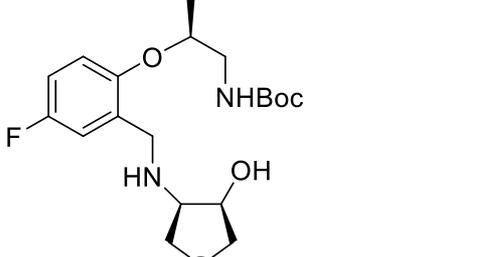
[0294] Etapa 1. Adicionou-se K_2CO_3 (330,00 mg, 2,39 mmol) a A-3-1 (151 mg, 955,08 μmol) e A-3-1A (283,27 mg, 1,19 mmol) em DMF (4,78 ml) e aquecido a 50 °C com agitação durante 1 h. A mistura foi resfriada e diluída com DCM (3 ml), filtrada através de um filtro de seringa e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, de sílica (12 g), 0 a 30% de acetato de etila em hexano) proporciona A-3-2 (301 mg, 954 μmol , rendimento de 99%).

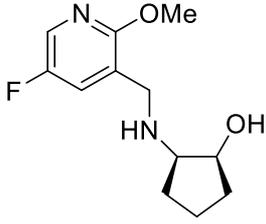
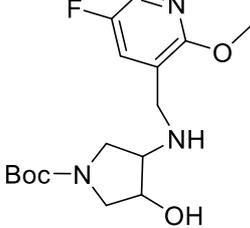
[0295] Etapa 4. Uma solução de sal de HCl de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (104 mg, 0,76 μmol) e A-3-2 (200 mg, 634 μmol) em MeOH seco (3,17 ml) foi aquecido até 65 °C durante 1 hora. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e $NaBH_4$ (72 mg, 1,9 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas e depois extinta com água (5 ml) e agitada durante 5 min. A mistura foi extraída com DCM (3 x 15 ml), seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, de sílica (12 g), 0 a 20% de metanol em diclorometano) proporcionou A-3 (108 mg, 270 μmol , 42% de rendimento).

[0296] O Composto A-4 foi preparado de acordo com o Método Geral A utilizando (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydrofurano-3-ol na etapa 4.

[0297] O Composto A-5 foi preparado de acordo com o Método Geral A utilizando 5-Fluoro-2-metoxinicotinaldeído na etapa 4.

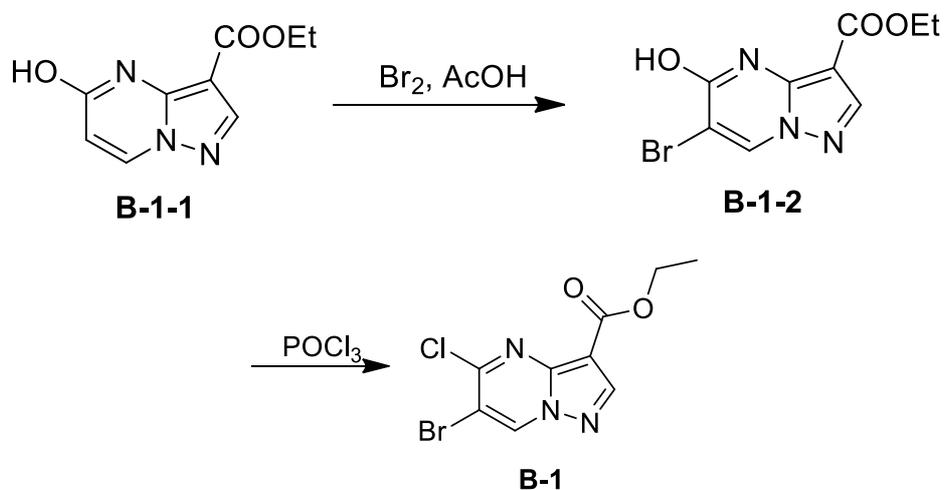
[0298] O Composto A-6 foi preparado de acordo com o Método Geral A utilizando rac *cis*-terc-butil-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de e 5-Fluoro-2-metoxinicotinaldeído.

Número de composto	Estrutura	MS [M+H] <i>m/z</i>
A-1		383,2
A-2		383,2
A-3		401,2
A-4		385,2

A-5		241,1
A-6		342,1

MÉTODO GERAL C.

[0299] Preparação de 6-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etila (B-1).



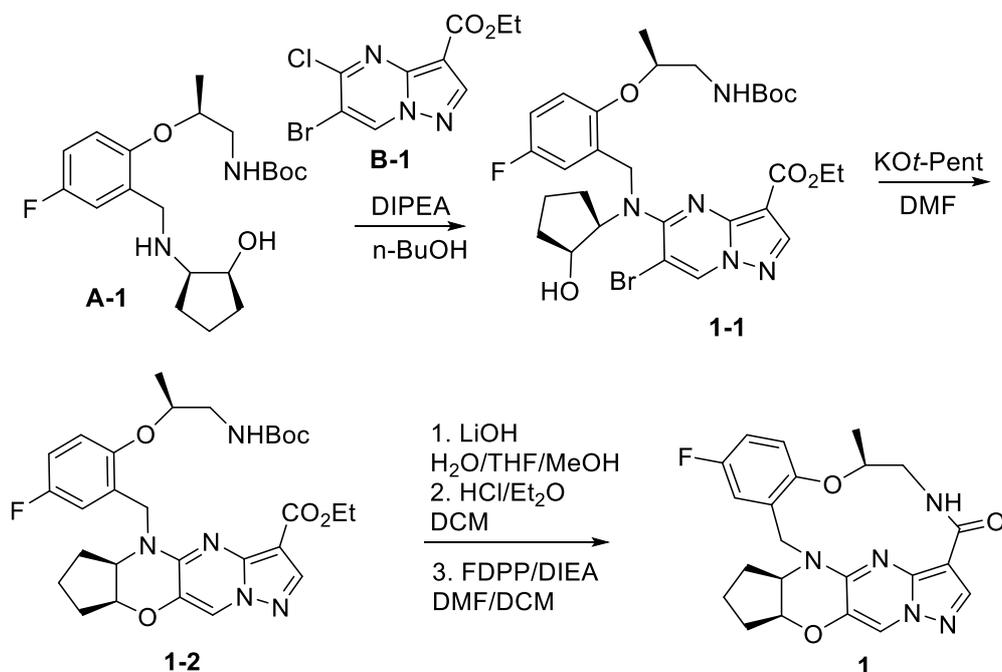
[0300] Etapa 1. A uma solução de B-1-1 (10,00 g, 47,80 mmol, 1,00 eq.) em ácido acético (100,00 ml) foi adicionado bromo (7,64 g, 47,80 mmol, 2,46 ml, 1,00 eq.). A mistura foi agitada a 180 °C durante 6 horas. A TLC (éter de petróleo/acetato de etila = 1/1) mostrou que o material de partida foi consumido completamente e foi encontrada uma nova mancha. A mistura foi extinta com água (30 ml). A mistura foi filtrada e o bolo foi concentrado para dar B-1-2 (10,00 g, 34,71 mmol, 72,62% de rendimento) como um sólido branco:

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,34 (br. s., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[0301] Etapa 2. A uma solução de B-1-2 (6,00 g, 20,97 mmol, 1,00 eq.) em oxicloreto de fósforo (60 ml). A mistura foi agitada a 120 °C durante 16 horas. A TLC (éter de petróleo/acetato de etila = 3/1) indicou que o material de partida foi consumido completamente e foi encontrada uma nova mancha. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etila = 10/1 a 1/1) para dar B-1 (2,50 g, 8,21 mmol, 39,15% de rendimento) como um sólido branco; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 4,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

MÉTODO GERAL D.

[0302] Preparação de (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-*l*]pirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecín-14(11*H*)-ona (1)



[0303] Etapa 1. A uma solução de B-1 (325 mg, 1,07 mmol) e A-1 (408 mg, 1,07 mmol) em n-BuOH (5,3 ml) adicionou-se base de Hunig (689 mg, 5,3 mmol, 929 µl). A mistura foi aquecida a 90 °C durante 15 horas. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, de sílica (12 g), 10 a 50% de acetato de etila em hexano) proporcionou 1-1 (197,7 mg, 303µmol, 28% de rendimento).

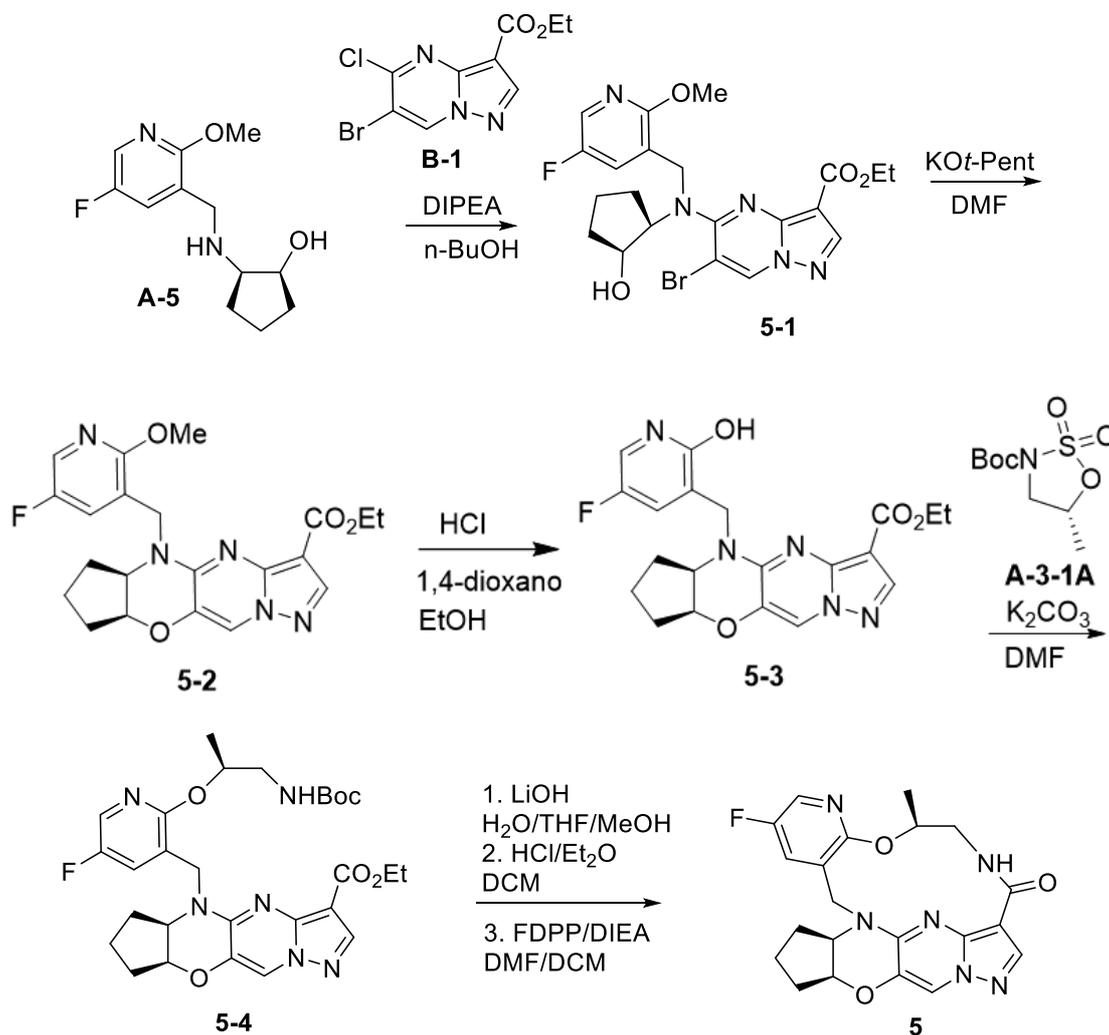
[0304] Etapa 2. A uma solução de 1-1 (36,6 mg, 48,5 µmol) em DMF (3 ml) foi adicionado KOt-pent (1,7 M, 86 ml) em tolueno. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A reação foi resfriada até -20 °C e extinta com solução saturada de NH₄Cl (5 ml) e depois extraída com DCM (3 x 10 ml). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 10 a 35% de acetato de etila em hexano) proporcionou 1-2 (12,8 mg, 22 µmol, 46% de rendimento).

[0305] Etapa 3. A uma solução de 1-2 (12,8 mg, 22 µmol) em MeOH (3 ml) e THF (1 ml) à temperatura ambiente foi adicionada solução aquosa de LiOH (2,0 M, 1,0 ml). A mistura foi aquecida a 60 °C por 17 horas, resfriada a -20 °C e então extinta com solução aquosa de HCl (2,0 M) até ácida. A mistura foi extraída com DCM (3 x 5 ml), seca com Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo. O material bruto foi dissolvido em DCM (4 ml) seguido pela adição de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 3 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas, concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo. O material bruto foi dissolvido em DMF (2,0 ml) e DCM (4,0 ml) e a base de Hünig (185 mg, 1,4 mmol, 250 µl), em seguida, foi adicionado FDPP (34,5 mg, 89 µmol) em uma porção. A reação foi agitada durante 1,5 hora, em seguida extinta com solução de Na₂CO₃ 2 M (5 ml). A mistura foi agitada durante 5 minutos e depois extraída com DCM (4 x 10 ml). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0-5% de metanol em diclorometano) forneceu 1 (8,13 mg, 19 µmol, 85% de rendimento).

[0306] Os Compostos 2 a 4 foram preparados de acordo com o Método Geral D usando A-2 a A-4 na etapa 1 respectivamente.

MÉTODO GERAL E.

[0307] Preparação de (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-*l*]pirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-*l*][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11*H*)-ona (5)



[0308] Etapa 1. A uma solução de B-1 (454 mg, 1,49 mmol) e A-5 (358 mg, 1,49 mmol) em *t*-BuOH (5,0 ml) foi adicionada a base de Hunig (963 mg, 7,45 mmol, 1,30 ml). A mistura foi aquecida a 105 °C durante 17

horas. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 10 a 40% de acetato de etila em hexano) forneceu 5-1 (292 mg, 38% de rendimento).

[0309] Etapa 2. A uma solução de 5-1 (18,8 mg, 37 μ mol) em DMF (3 ml) foi adicionado KOt-pent (1,7 M, 65 ml) em tolueno. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A reação foi resfriada até -20 °C e extinta com solução saturada de NH₄Cl (5 ml) e depois extraída com DCM (3 x 10 ml). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0 a 5% de metanol em diclorometano) forneceu 5-2 (6,2 mg, 39% de rendimento).

[0310] Etapa 3. A uma solução de 5-2 (6,2 mg, 14,5 μ mol) em EtOH (4 ml) foi adicionada solução aquosa de HCl (4,0 M, 3,0 ml) em 1,4-dioxano. A mistura foi aquecida a 70 °C durante 6 horas. A mistura foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e seco sob alto vácuo para fornecer 5-3 bruto. O composto foi usado inalterado.

[0311] Etapa 4. Adicionou-se K₂CO₃ (14,0 mg, 101 μ mol) de 5-3 (6,2 mg, 14,5 μ mol) e A-3-1A (17 mg, 73 μ mol) em DMF (250 ml) e agitou-se durante 2 horas. A mistura foi arrefecida e extinta com água (5 ml) e depois extraída com DCM (3 x 10 ml). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 20 a 100% de acetato de etila em hexano) fornece 5-4 (6,1 mg, 73% de rendimento).

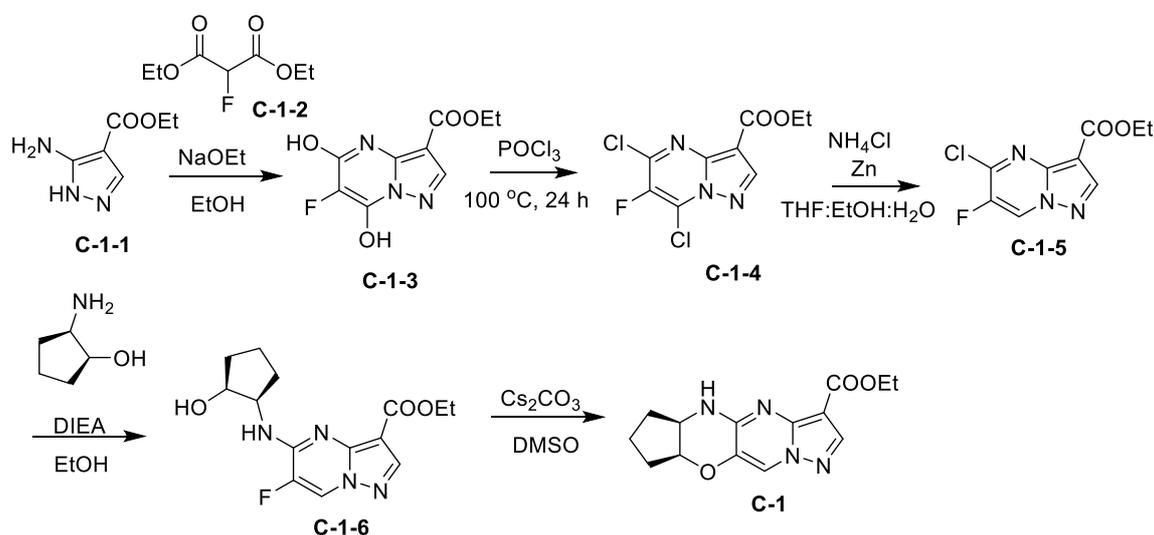
[0312] Etapa 5. A uma solução de 5-4 (6,1 mg, 10,7 μ mol) em MeOH (3 ml) e THF (1 ml) à temperatura ambiente foi adicionada solução aquosa de LiOH (2,0 M, 1,0 ml). A mistura foi aquecida a 60 °C por 16 horas, resfriada até -20 °C e então extinta com solução aquosa de HCl (2,0 M) até ácida. A mistura foi extraída com DCM (3 x 5 ml), seca com Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo. O material bruto foi dissolvido em DCM (4 ml) seguido pela adição de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 3

ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo. O material bruto foi dissolvido em DMF (2,0 ml) e DCM (4,0 ml) e a base de Hünig (185 mg, 1,4 mmol, 250 µl), em seguida, foi adicionado FDPP (34,5 mg, 89 µmol) em uma porção. A reação foi agitada durante 1 hora e depois extinta com solução de Na₂CO₃ 2 M (5 ml). A mistura foi agitada durante 5 minutos e depois extraída com DCM (4 x 10 ml). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0 a 5% de metanol em diclorometano) forneceu 5 (3,21 mg, 71% de rendimento).

[0313] O Composto 6 foi preparado de acordo com o Método Geral E usando (*R*)-3-Boc-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina na etapa 4.

MÉTODO GERAL F.

[0314] Preparação de (5*aR*,8*aS*)-5,5*a*,6,7,8,8*a*-hexahidrociclopenta[*b*]pirazolo[1',5':1,2]pirimido[4,5-*e*][1,4]oxazina-3-carboxilato de etila (C-1)



[0315] Etapa 1. A uma solução de C-1-1 (5,0 g, 28,1 mmol, 1 eq.) e C-1-2 (6,1 g, 39,3 mmol, 1,4 eq.) em EtOH (56 ml) a 90 °C foi adicionado NaOEt (2,68 M, 26,2 ml, 2,5 eq.) e foi agitado por 6 horas. A mistura

de reação foi resfriada e diluída com tolueno (60 ml) e concentrada até a secura sob pressão reduzida. O material foi ressuspenso em tolueno (60 ml) e novamente concentrado até a secura e colocado em alto vácuo durante a noite para fornecer C-1-3 bruto. O material bruto foi usado inalterado na próxima etapa.

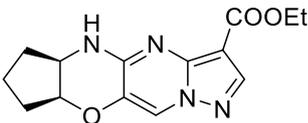
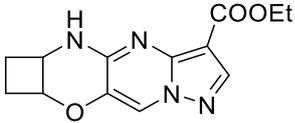
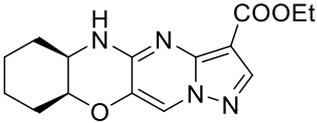
[0316] Etapa 2. O produto em bruto C-1-3 a partir da etapa 1 foi suspenso em POCl_3 (99 g, 60 ml, 646 mmol, 23,00 eq.) e aquecido até 100 °C durante 24 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada até a secura sob pressão reduzida. O material bruto foi suspenso em DCM (100 ml) e foi adicionada água (100 ml). A mistura foi agitada durante 30 min e depois extraída com DCM (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A purificação através de um tampão de sílica (60 g de Si), eluído com DCM (~ 1,5 l) deu C-1-4 (5,68 g, rendimento de 72%, pureza = 86% por LC/MS) como um sólido amarelo.

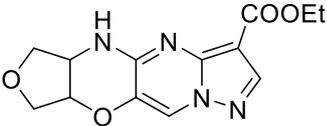
[0317] Etapa 3. A uma solução de C-1-4 (5,68 g, 20,4 mmol) e NH_4Cl (5,46 g, 102 mmol) em THF (68 ml), EtOH (204 ml) e água (136 ml) a 0 °C foi adicionado pó de Zn (5,34 g, 81,7 mmol). A mistura foi agitada a 0° C durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e a almofada de celite foi lavada com DCM (100 ml). O filtrado foi concentrado até a secura sob pressão reduzida, em seguida, ressuspendido em DCM (500 ml), secado com Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. A purificação utilizando um tampão de sílica (50 g de Si) e eluição com DCM forneceu C-1-5 (3,17 g, 63,8% de rendimento) como um sólido branco.

[0318] Etapa 4. A uma solução de 1-5-C (1,74 g, 7,1 mmol) e o sal HCl de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (1,08 g, 7,8 mmol) em EtOH (14 ml) foi adicionado DIEA (4,6 g, 6,2 ml 35,6 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 1 hora. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (40 g), 20 a 80% de acetato de etila em hexano) forneceu C-1-6 (2,13 g, 97% de rendimento) como um sólido branco.

[0319] Etapa 5. A uma solução de C-1-6 (1,0 g, 3,24 mmol) em DMSO (162 ml) foi adicionado Cs_2CO_3 (9,51 g, 29 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C e agitada durante 91 horas. A mistura de reação foi resfriada e extinta com solução de salmoura a 30% (700 ml) e depois extraída com acetato de etila (4 x 200 ml). Os extratos combinados foram lavados com solução de salmoura a 15% (2 x 250 ml). As soluções de salmoura foram extraídas de volta com acetato de etila (1 x 250 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com salmoura (250 ml), Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida para se obter C-1 (803 mg, rendimento de 86%, 97% de pureza por LC/MS) como um sólido amarelo claro.

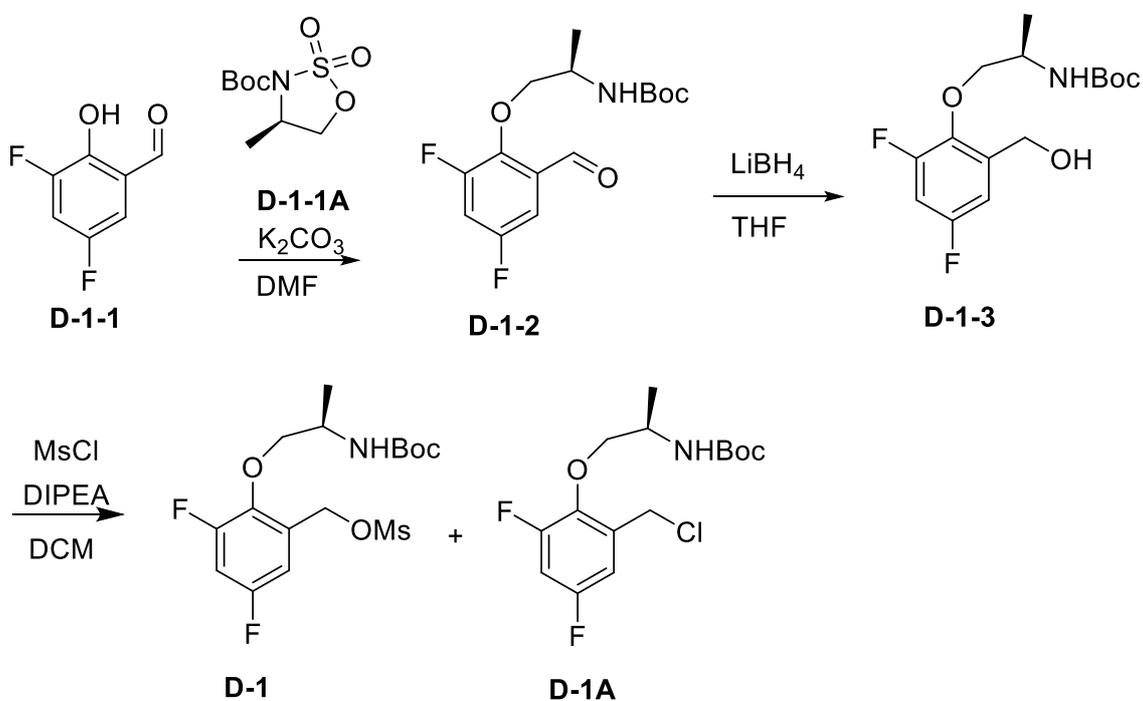
[0320] Os Compostos C-2, C-3 e C-4 foram preparados de acordo com o Método Geral F usando rac *cis*-2-aminociclobutanol, (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol e rac *cis*-4-amino-oxolan-3-ol, respectivamente, na etapa 4.

Número de composto	Estrutura	MS [M+H] <i>m/z</i>
C-1		289,0
C-2		275,0
C-3		303,0

C-4		291,1
-----	--	-------

MÉTODO GERAL G.

[0321] Preparação de {(2*R*)-1-[2-(clorometil)-4,6-difluorofenoxi]propan-2-il}carbamato de *terc*-butila (D-1)



[0322] Etapa 1. A uma solução de D-1-1 (200 mg, 1,27 mmol) e D-1-1A (315 mg, 1,33 mmol) em DMF (6,3 ml) foi adicionado K_2CO_3 (437 mg, 3,2 mmol). A reação foi agitada durante 2 horas, em seguida extinta com solução de ácido cítrico (1 M em H_2O , 6 ml) foi adicionado e a mistura foi vigorosamente agitada durante 30 minutos. A mistura foi extraída com DCM (3 x 10 ml) e os extratos orgânicos combinados foram recolhidos e secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida e alto vácuo para

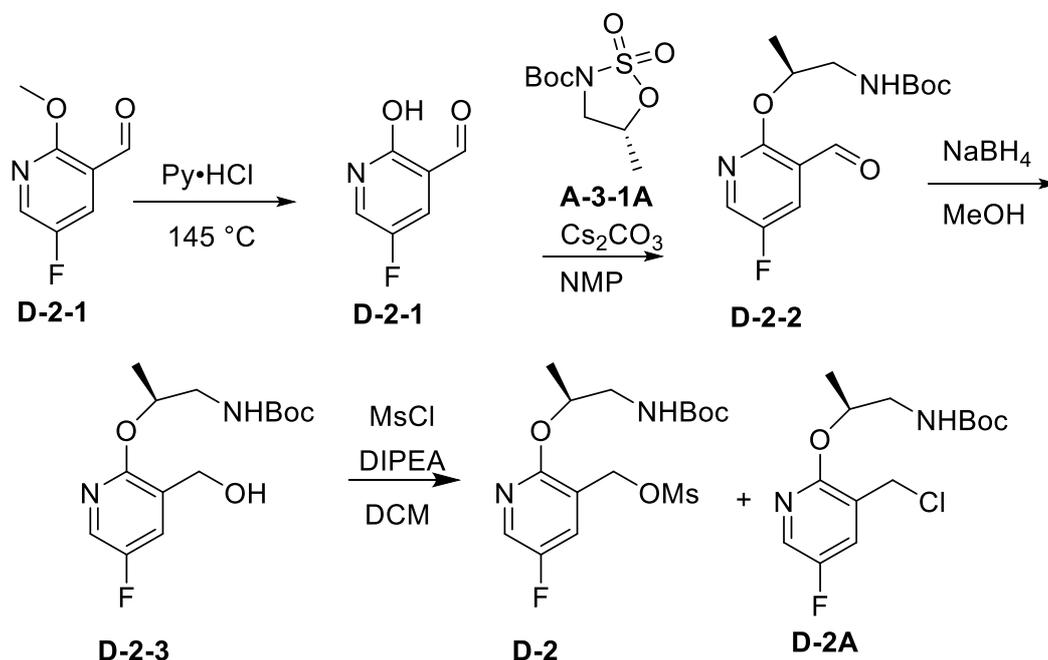
proporcionar o produto desejado D-1-2 (rendimento teórico 399 mg). O composto foi usado inalterado .

[0323] Etapa 2. A uma solução de D-1-2 (399 mg (teórico), 1,27 mmol) em THF seco (15 ml) adicionou-se LiBH_4 (193 mg, 8,86 mmol). A mistura foi agitada durante 20 horas e depois extinta com água (25 ml) e agitada durante 5 min. A mistura foi extraída com DCM (3 x 15 ml), seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (24 g), 0 a 50% de acetato de etila em hexano) forneceu D-1-3 (33,2 mg, 8% de rendimento).

[0324] Etapa 3. A uma solução de D-1-3 (33,2 mg, 105 μmol) e DIPEA (67,6 mg, 91 μl , 523 μmol) em DCM (525 μl) a 0 °C foi adicionado MsCl (15 mg, 10 μl 131 μmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A reação foi extinta com água (3 ml) e 2M HCl (100 μl) e depois extraída com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0 a 50% de acetato de etila em hexano) forneceu uma mistura de D-1 e D-1A (40,2 mg, 91% de rendimento).

MÉTODO GERAL H.

[0325] Preparação de metanossulfonato de (S)-(2-((1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)metila (D-2)



[0326] Etapa 1. D-2-1 (7 g, 45,12 mmol) e cloridrato de piridina (20,86 g, 180,5 mmol) foram misturados em um frasco de fundo redondo e aquecidos até 145 °C e a mistura fundida foi agitada a 145 °C por 30 min, depois resfriada. A mistura foi diluída com H₂O (200 ml) e acetato de etila (200 ml), repartiu-eda, e a camada aquosa foi extraída com EA (5 × 100 ml), as fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄, a solução foi então concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado D-2-1 (5,19 g, 36,78 mmol, rendimento de 81,51%) como um sólido amarelo.

[0327] Etapa 2. A uma mistura banhada em gelo do composto D-2-1 (2,37 mg, 16,79 mmol) e Cs₂CO₃ (21,88 g, 67,15 mmol em NMP (33,57 ml) foi adicionado o composto A-3-1A (4 g, 16,79 mmol), a reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas. A reação foi diluída com diclorometano (200 ml) e H₂O (100 ml). Foi adicionada uma solução de ácido cítrico (1 M em H₂O, 100 ml) e a mistura foi vigorosamente agitada durante 10 minutos, as camadas foram separadas, a camada orgânica foi recolhida e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (80 g), 0 a 30% de acetato de etila em hexanos) produziu

o produto desejado D-2-2 (4,2 g, 14,06 mmol, 83,79% de rendimento) como um sólido branco.

[0328] Etapa 3. Para uma solução banhada em gelo de composto D-2-2 (4,2 g, 14,06 mmol) em MeOH (46,88 ml) adicionou-se NaBH₄ (798,17mg, 21,10 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A reação foi extinta com H₂O (100 ml) e foi extraída com diclorometano (3 × 100 ml). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (80 g), 0 a 50% de acetato de etila em hexanos) produziu o produto desejado D-2-3 (3,46 g, 11,53 mmol, 81,96% de rendimento) como óleo incolor.

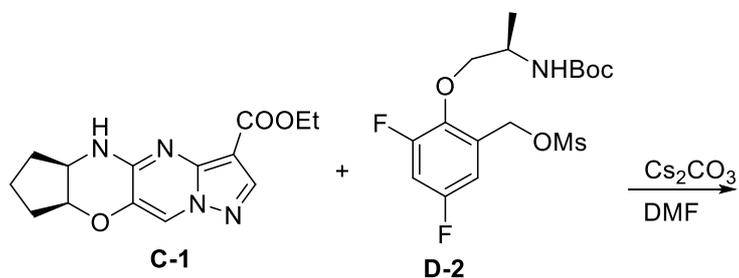
[0329] Etapa 4. A uma solução de D-2-3 (2,41 g, 8,02 mmol) e o DIPEA (4,15 g, 5,6 ml, 32,1 mmol) em DCM (14 ml) a 0 °C foi adicionado MsCl (1,10 g, 0,74 ml 9,62 mmol)) gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas. A reação foi extinta com solução de HCl a 1% (100 ml) e extraída com DCM (3 × 100 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (80 g), 0 a 40% de acetato de etila em hexano) forneceu D-2 (2,0 g, 66% de rendimento) como um sólido branco e D-2A (627 mg, 24% de rendimento) como um óleo.

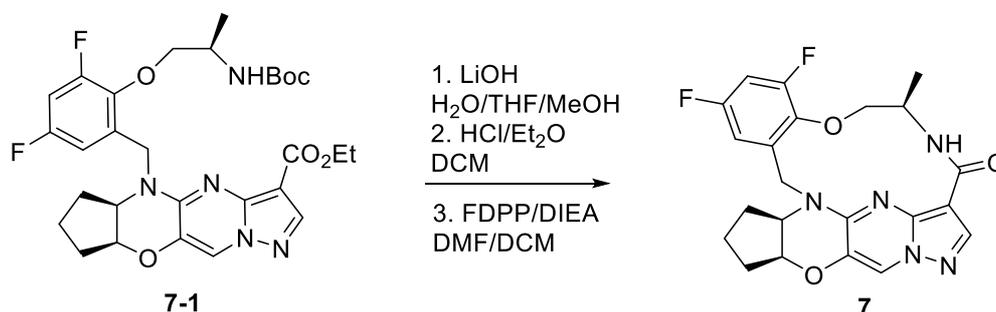
[0330] O Composto D-3 foi preparado de acordo com o Método Geral H usando (*R*)-3-boc-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina na etapa 2.

Número de composto	Estrutura	MS [M+Na] m/z
D-1		418,1
D-2		401,1
D-3		401,1

MÉTODOS GERAIS

[0331] Preparação de (3a*R*,12*R*,20a*S*)-7,9-difluoro-12-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-*i*]pirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-14(11*H*)-ona (7)





[0332] Etapa 1. A uma solução de C-1 (30 mg, 104 μ mol) e D-1 (41 mg, 104 μ mol) em DMF (1 ml) foi adicionado Cs₂CO₃ (102 mg, 312 μ mol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi resfriada, diluída com DCM (3 ml), filtrada através de um filtro de seringa e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0 a 50% de acetato de etila em hexano) forneceu 7-1 (61 mg, 100% de rendimento).

[0333] Etapa 2. O Composto 7-1 foi convertido em 7 seguindo o procedimento utilizado no Método Geral E.

[0334] Os Compostos 8 e 9 foram preparados de acordo com o Método Geral I, utilizando materiais de partida C-2 e D-2 na etapa 1 e separando os estereoisômeros após a última etapa.

[0335] Os Compostos 10 e 11 foram preparados de acordo com o Método Geral I, utilizando materiais de partida C-2 e D-3 na etapa 1 e separando os estereoisômeros após a última etapa.

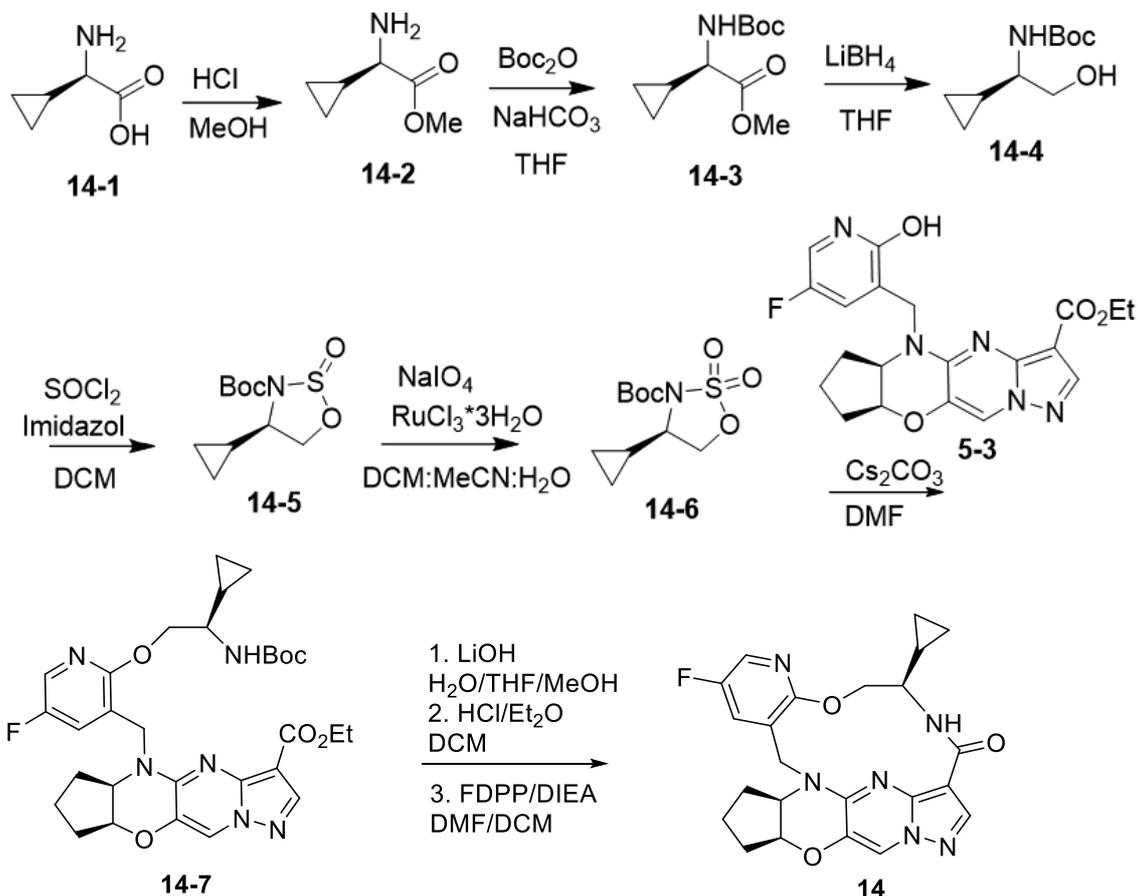
[0336] O Composto 12 foi preparado de acordo com o Método Geral I, utilizando materiais de partida C-3 e D-2 na etapa 1.

[0337] O Composto 13 foi preparado de acordo com o Método Geral I, utilizando materiais de partida C-3 e D-3 na etapa 1.

MÉTODO GERAL J.

[0338] Preparação de (3a*R*,12*R*,20a*S*)-12-ciclopropil-7-fluoro-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-

(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-*l*]pirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-*l*][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11*H*)-ona (14)



[0339] Etapa 1. A uma solução de 14-1 (1,0 g, 8,69 mmol) em MeOH seco (87 ml) foi adicionado HCl (4,0 M, 4,3 ml, 2,0 eq.) em dioxano. A mistura foi aquecida a 70 °C e agitada durante 40 horas. A mistura de reação foi resfriada e concentrada até a secura sob pressão reduzida para fornecer 14-2 em bruto. O material foi usado inalterado na próxima etapa.

[0340] Etapa 2. A uma solução de 14-2 em bruto da etapa 1 em THF (60 ml) foi adicionado Boc_2O (2,08 g, 9,54 mmol) e solução de NaHCO_3 (1 M, 34,69 ml). A reação foi agitada durante 4 horas e depois diluída com água (50 ml) e depois extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia

flash (sistema ISCO, de sílica (40 g), 0 a 50% de acetato de etila em hexano) proporcionou 14-3 (1,66 g, rendimento de 83%).

[0341] Etapa 3. A uma solução de 14-3 (1,66 g, 7,24 mmol) em THF (36 ml) a 0 °C adicionou-se LiBH_4 (789 mg, 36 mmol). A reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. A mistura de reação foi extinta por adição de água (20 ml) e solução aquosa saturada de NH_4Cl (25 ml) e depois extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram secos com salmoura (50 ml), Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (40 g), 10 a 40% de acetato de etila em hexano) fornece 14-4 (1,23 g, 84% de rendimento).

[0342] Etapa 4. A uma solução de imidazol (1,0 g, 14,9 mmol) em DCM (16 ml) a -5 °C adicionou-se SOCl_2 (532 mg, 4,47 mmol, 324 μl) em DCM (5 ml) gota a gota. A mistura foi agitada a -5 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada até -10 °C e 14-4 (0,5 g, 2,48 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura foi aquecida lentamente até 10 °C e agitada a esta temperatura durante 2 horas. A reação foi extinta com água (10 ml) e agitada a 10 °C por 10 min. A camada orgânica foi removida e lavada com solução a 10% de ácido cítrico (10 ml), em seguida seca com salmoura (5 ml) e Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (24 g), 0 a 20% de acetato de etila em hexano) fornece 14-5 (294 mg, 48% de rendimento).

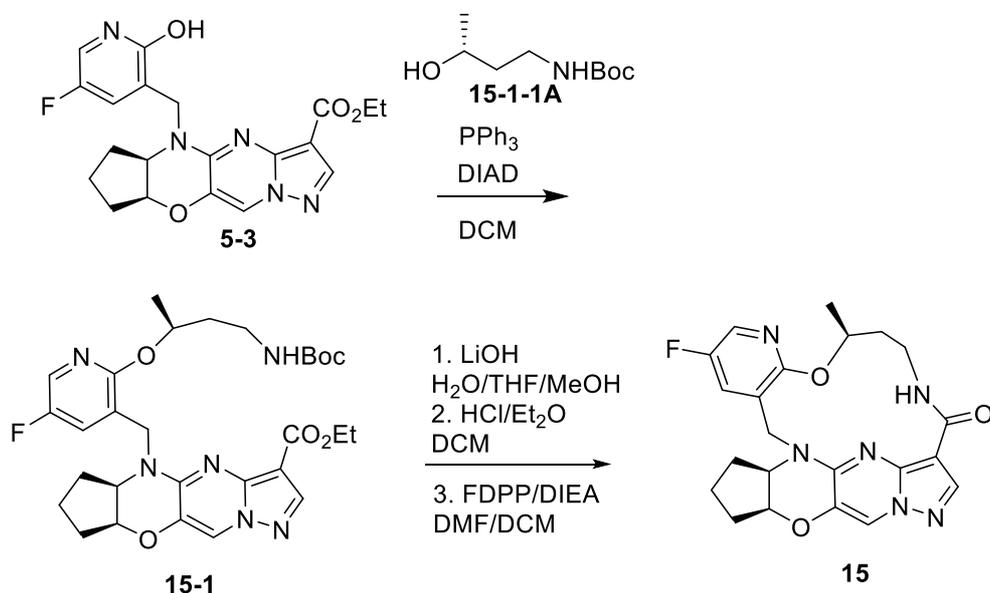
[0343] Etapa 5. A uma solução de 14-5 (294 mg, 1,19 mmol) em DCM (5,66 ml) e NaIO_4 (610,25 mg, 2,85 mmol) em H_2O (5,66 ml) a 0 °C foi adicionado $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (6,2 mg, 24 μmol). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A reação foi extinta com água (15 ml) e depois extraída com DCM (3 x 15 ml). Os extratos combinados foram secos com salmoura (5 ml), Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 0 a 30% de acetato de etila em hexano) fornece 14-6 (308 mg, 98% de rendimento).

[0344] Etapa 6: A uma solução de 5-3 (40 mg, 97 μ mol) e 14-6 (32 mg, 121 μ mol) em DMF (484 μ l) foi adicionado CS₂CO₃ (95 mg, 290 μ mol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora, em seguida diluída com DCM (5 ml) e filtrada através de filtro de seringa, em seguida agitada com solução de ácido cítrico a 20% (10 ml) durante 30 min. A mistura foi extraída com DCM (3 x 15 ml) e os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, sílica (12 g), 10 a 50% de acetato de etila em hexano) fornece 14-7 (45,6 mg, 79% de rendimento).

[0345] Etapa 7: O composto 14-7 foi convertido em 14 seguindo o procedimento utilizado no Método Geral E.

MÉTODO GERAL K.

[0346] Preparação de (3a*R*,11*S*,21a*S*)-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-*e*]pirazolo[3,4-*h*]pirido[2,3-*b*][1,5,7,11]oxatriazacictetradecin-15-ona (15)



[0347] Etapa 1. A uma solução de 5-3 (50 mg, 121 μ mol), 15-1-1A (27,5 mg, 145 μ mol) e PPh₃ (41 mg, 157 μ mol) em DCM (194 μ l)

a 0 °C foi adicionado DIAD (41 mg, 157 µmol). A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 16 minutos. A reação foi resfriada e diluída com DCM. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, a12g, acetato de etila em hexanos) para fornecer 15-1 (58,8 mg, 83% de rendimento).

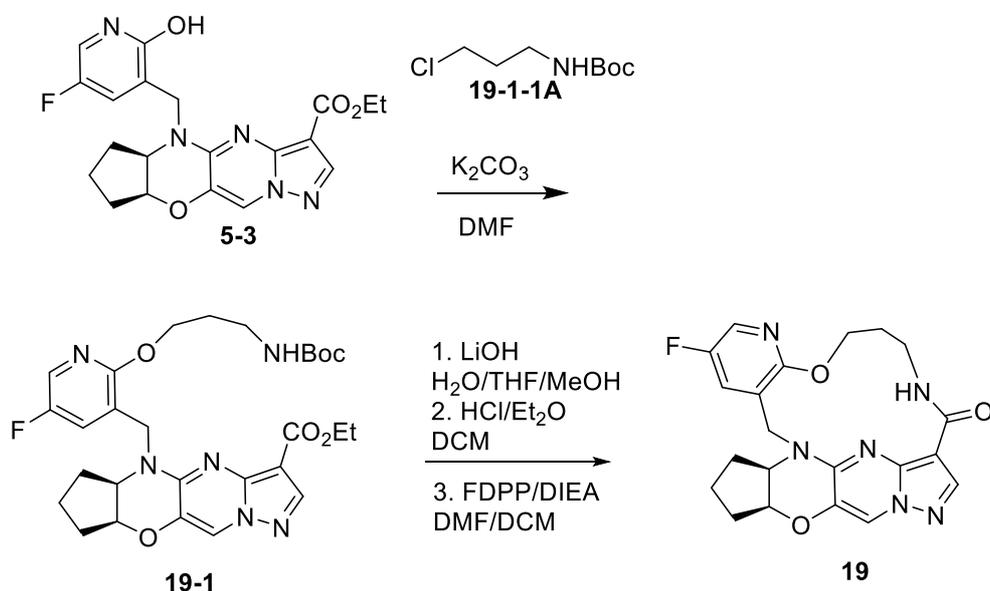
[0348] Etapa 2. O Composto 15-1 foi convertido em 15 seguindo o procedimento utilizado no Método Geral E.

[0349] Os Compostos 16 e 17 foram preparados de acordo com o Método Geral K1.

[0350] O Composto 18 foi preparado de acordo com o processo geral J .

MÉTODOS GERAIS L.

[0351] Preparação de (3a*R*,21a*S*)-7-fluoro-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-*e*]pirazolo[3,4-*h*]pirido[2,3-*b*][1,5,7,11]oxatriazacictetradecin-15-ona (19)



[0352] Etapa 1. A uma solução de 5-3 (40 mg, 97 µmol) e 19-1-1A (23 mg, 116 µmol) em DMF (300 ul) adicionou-se K_2CO_3 (27

mg, 194 μ mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi resfriada e diluída com DCM (5 ml). O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12 g, acetato de etila em hexanos) para proporcionar 15 (18,9 mg, 34% de rendimento).

[0353] Etapa 2. O Composto 19-1 foi convertido em 19 seguindo o procedimento utilizado no Método Geral E.

[0354] O Composto 20 foi preparado de acordo com o Método Geral K1.

[0355] Os Compostos 21 e 22 foram preparados de acordo com o Método Geral J.

[0356] Os Compostos 23 e 24 foram preparados de acordo com o Método Geral K.

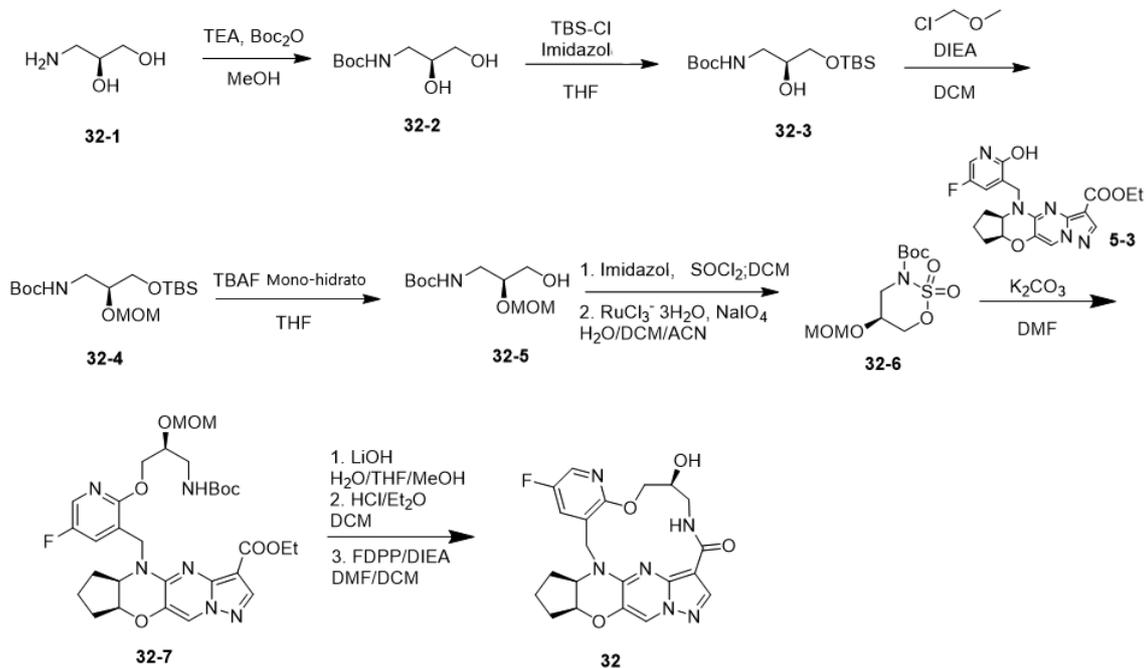
[0357] Os Compostos 25 e 26 foram preparados de acordo com o Método Geral J.

[0358] Os Compostos 27, 28 e 29 foram preparados de acordo com o Método Geral K.

[0359] Os Compostos 30 e 31 foram preparados de acordo com o Método Geral I, utilizando os materiais de partida D-2A e C-4 na etapa 1 e separando os estereoisômeros após a última etapa por cromatografia em coluna flash (ISCO, fase reversa C-18, 50g, acetonitrila em água com 0,035% de TFA).

MÉTODO GERAL M.

[0360] Preparação de (3a*R*,12*S*,21a*S*)-7-fluoro-12-hidroxi-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-*e*]pirazolo[3,4-*h*]pirido[2,3-*b*][1,5,7,11]oxatriazaciclotetradecin-15-ona (32)



[0361] Etapa 1. A uma solução de 32-1 (3,1 g, 34,03 mmol) e anidrido Boc (7,43 g, 34,03 mmol) em MeOH (68,05 ml) foi adicionado TEA (6,89 g, 68,05 mmol, 9,48 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 40 g, metanol em diclorometano) para fornecer 32-2 (6,36 g, 33,26 mmol, 97,75% de rendimento).

[0362] Etapa 2. 32-2 (6,36 g, 33,26 mmol) e imidazol (4,53 g, 66,52 mmol) foram dissolvidos em THF (110,86 ml) e cloreto de TBS (6,02 g, 39,91 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas e depois diluída com água (200 ml) e extraída com DCM (3 x 200 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (200 ml) e seca sobre Na_2SO_4 . O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (sistema ISCO, sílica, 80 g, 0 a 40% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar 32-3 (8,75 g, 28,64 mmol, 86,12% de rendimento).

[0363] Etapa 3. A uma solução de 32-3 (8,75 g, 28,64 mmol) e DIEA (11,11 g, 85,93 mmol, 14,97 ml) em DCM (95,48 ml) a 0 °C foi

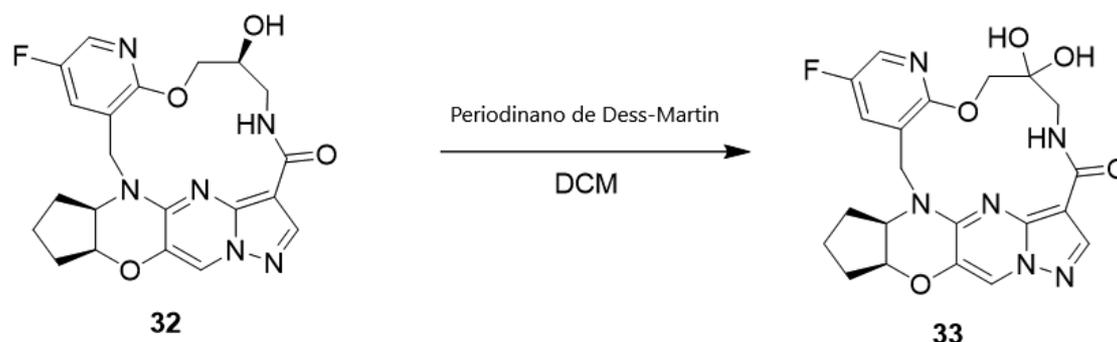
adicionado cloreto de MOM (3,46 g, 42,96 mmol, 3,26 ml) lentamente. A mistura foi agitada durante 16 horas. Aquecimento à temperatura ambiente. A reação foi extinta com água (100 ml) e extraída com DCM (3 x 100 ml). Os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 80 g, 0 a 30% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar 32-4 (7,44 g, 21,29 mmol, 74,31% de rendimento).

[0364] Etapa 4: A uma solução de 32-4 (7,44 g, 21,29 mmol) em THF (106,43 ml) foi adicionado TBAF mono-hidratado (11,90 g, 42,57 mmol). A mistura foi agitada durante 1 h, depois extinta com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 ml) e diluída com DCM (100 ml). A mistura foi seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 80 g, acetato de etila em hexanos) para proporcionar 32-5 (4,67 g, 19,85 mmol, 93,25% de rendimento).

[0365] O composto 32 foi preparado seguindo o Método Geral J de 32-5 na etapa 4 e 5-3 na etapa 6.

PROCEDIMENTO GERAL N.

[0366] Preparação de (3a*R*,21a*S*)-7-fluoro-12,12-dihidroxi-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-*e*]pirazolo[3,4-*h*]pirido[2,3-*b*][1,5,7,11]oxatriazacictotradecin-15-ona (33)

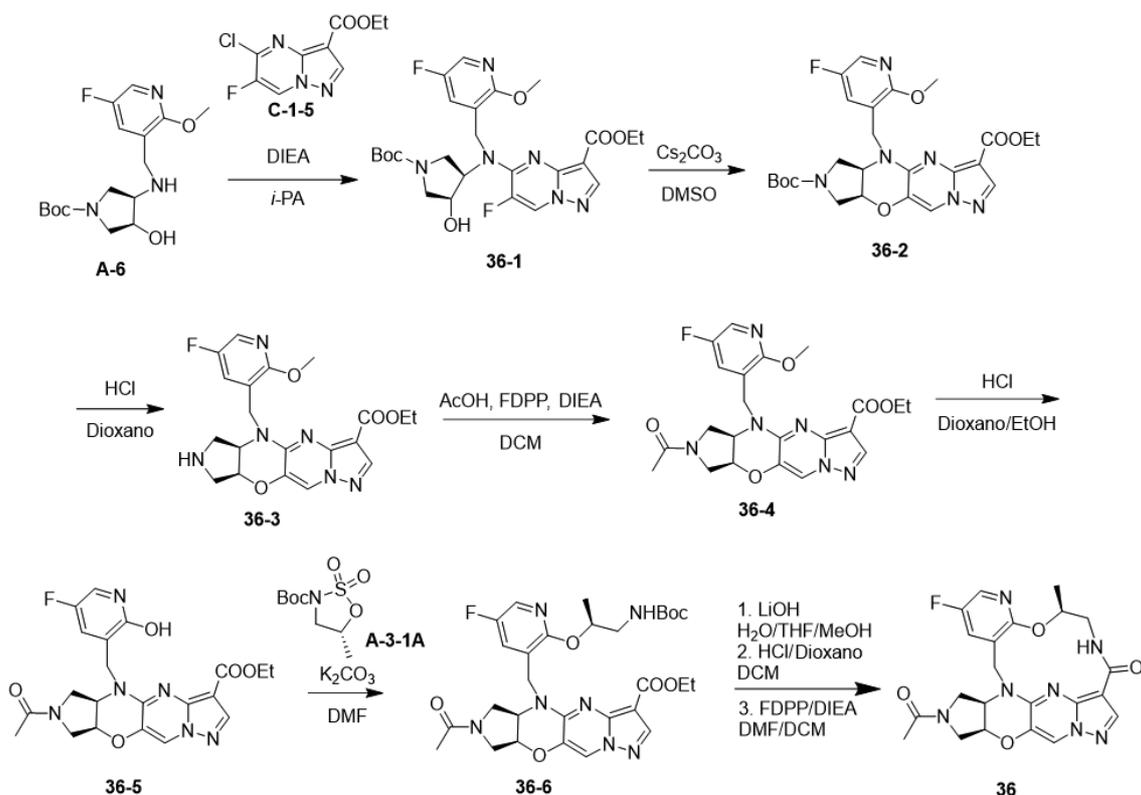


[0367] A uma solução de 32 (13,8 mg, 31,33 μmol) em DCM (626,66 μl) foi adicionado Dess-Martin Periodinano (26,58 mg, 62,67 μmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e extinta com solução saturada de NaHCO_3 (5 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 5 ml) e as camadas orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 . Os sais foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12g, metanol em diclorometano) e a mistura resultante de produtos foi agitada em acetonitrila (1 ml) com gotas de HCl 2M (2 gotas), diluída com carbonato de sódio 2M e extraída com diclorometano (3 x 5 ml) para fornecer o composto 33 (9,1 mg, 19,94 μmol , 64% de rendimento).

[0368] O Composto 34 e 35 foram preparados de acordo com o Método Geral K.

MÉTODO GERAL O.

[0369] Preparação de (3a*R*,13*R*,21a*S*)-7-fluoro-13-metil-2,3,3a,11,12,13,14,21a-octa-hidro-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[4,3-*e*]pirazolo[3,4-*h*]pirido[2,3-*b*][1,5,7,11]oxatriazacicotetradecin-15-ona (36) e (3a*S*,11*S*,20a*R*)-2-acetil-7-fluoro-11-metil-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-(meteno)pirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-*l*]pirrolo[3',4':5,6][1,4]oxazino[3,4-*l*][1,4,8,10]oxatriazacicotridecin-14(11*H*)-ona (37)



[0370] Etapa 1. A uma solução de A-6 (255,4 mg, 748,15 pmol, mistura racêmica) dissolvido em isopropanol anidro (3,74 ml) à temperatura ambiente. Foi adicionado DIEA (290,08 mg, 2,24 mmol, 390,94 ul) seguido por C-1-5 (200,49 mg, 822,96 umol). A mistura foi agitada a 80 °C durante 18 horas e depois concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12g, acetato de etila em hexanos) para fornecer 36-1 (142,1 mg, 259,05 umol, 34,63% de rendimento).

[0371] Etapa 2. A uma solução de 36-1 (142,1 mg, 259,05 pmol) em DMSO (1,30 ml) à temperatura ambiente, Cs₂CO₃ (168,81 mg, 518,10 pmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 72 h, diluída com água (15 ml) e extraída com DCM (5 ml x 5). A camada orgânica foi lavada de novo com água (10 ml) e salmoura (10 ml), depois seca sobre sulfato de sódio. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna

flash (ISCO, sílica, 12 g, acetato de etila em hexanos) para proporcionar 36-2 (78,1 mg, 147,77 umol, 57,04% de rendimento).

[0372] A uma solução de 36-2 (20,5 mg, 38,79 umol) em DCM anidro (2 ml) foi adicionado HCl em dioxano (4 M, 1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo para proporcionar 36-3. Usado diretamente na etapa subsequente sem purificação adicional.

[0373] A 36-3 em bruto (14,5 mg, 33,85 umol) em DCM (338,46 ul) foi adicionado ácido acético (3,05 mg, 50,77 umol, 2,90 ul) e base de Hunig (21,87 mg, 169,23 umol, 29,48 ul) seguida por FDPP (16,91 mg, 44,00 umol) em uma porção. Deixado agitar durante 72 h depois extinto com solução de Na₂CO₃ 2 M (5 ml). A mistura foi agitada por 5 min e depois extraída com DCM (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia flash (sistema ISCO, 12 g de sílica, metanol em diclorometano) fornece 36-4 (9,9 mg, 21,04 umol, rendimento de 62,18%).

[0374] A uma solução de 36-4 (9,9 mg, 21,04 umol) dissolvida em etanol anidro (1 ml) foi adicionado HCl em dioxano (4 M, 1 ml). A mistura foi agitada a 70 °C durante 2 horas, depois concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo para proporcionar 36-5. Usado diretamente na etapa subsequente sem purificação adicional.

[0375] 36-5 foi convertido em compostos 36 e 37 como uma mistura racêmica (cis) seguindo o procedimento utilizado no Método Geral E. A mistura foi separada por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12 g, metanol em DCM) para proporcionar 36 (1,23 mg, 2,63 umol, rendimento de 26,89%) e 37 (1,38 mg, 2,95 umol, rendimento de 30,17%).

[0376] O Composto 38, 39, 40, e 41 foram preparados de acordo com o Método Geral K.

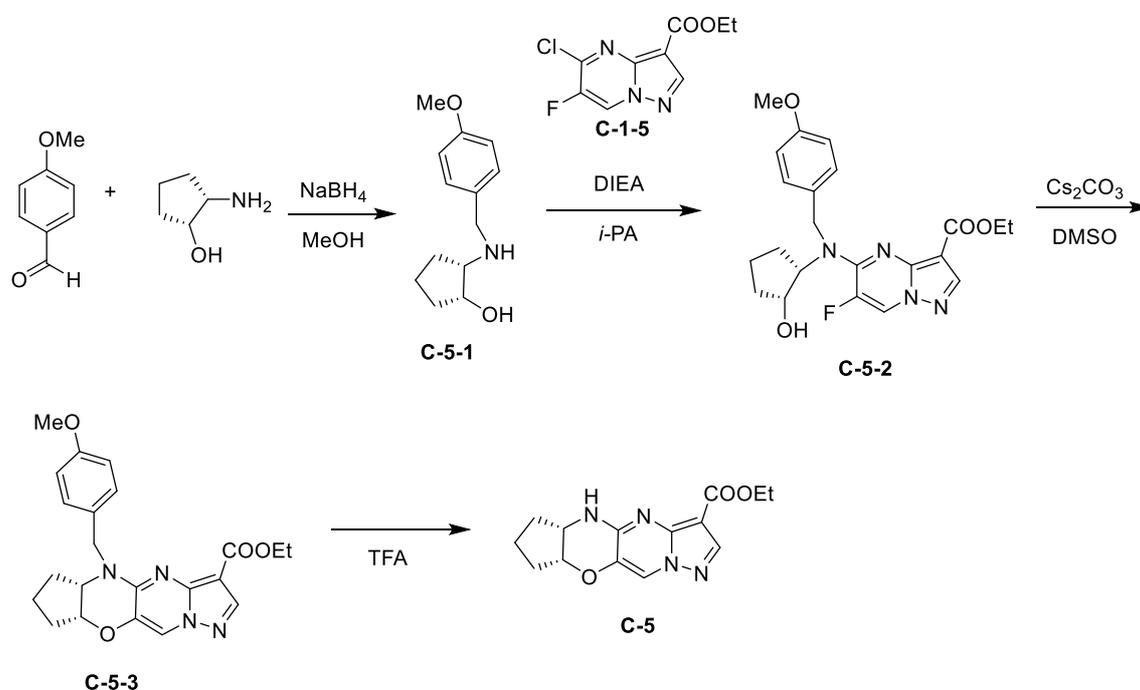
[0377] O Composto 42 foi preparado de acordo com o Método Geral K usando rac *trans*-terc-butil-3-hidrox ciclopentil)carbamato e

separando de 41 após etapa final por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12 g, acetato de etila em hexanos).

[0378] O Composto 43 foi preparado de acordo com o Método Geral M. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 12g, acetato de etila em hexanos).

MÉTODO GERAL P.

[0379] Preparação de (5a*S*,8a*R*)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidroclopenta[*b*]pirazolo[1',5':1,2]pirimido[4,5-*e*][1,4]oxazina-3-carboxilato de etila (C-5)



[0380] Etapa 1: (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol, HCl (3,6 g, 26,16 mmol) foi dissolvido em MeOH anidro (96,89 ml) e tratado com resina fortemente básica de troca iônica (Amberlite IRN-78). Foi adicionado 4-metoxibenzaldeído (3,56 g, 26,16 mmol) e a solução foi agitada e aquecida a 65 °C durante 3 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se NaBH_4 (989,68 mg, 26,16 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos, depois extinta com água (50 ml) e agitada por mais 30 minutos. O MeOH foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com DCM

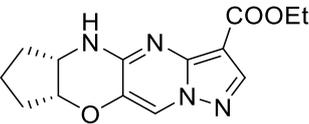
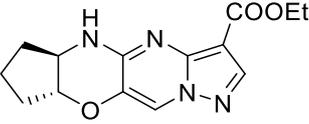
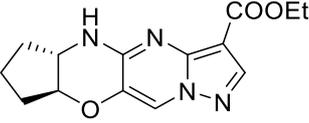
(3 x 50 ml). A fase orgânica foi combinada e seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (sistema ISCO, 80g, 0 a 10% de MeOH/DCM) para dar C-5-1 (4,92 g, 22,23 mmol, 84,98% de rendimento).

[0381] Etapa 2: C-5-1 (2,6 g, 11,75 mmol), C-1-5 (2,5 g, 10,26 mmol) e DIEA (4,56 g, 35,25 mmol, 6,14 ml) foram dissolvidos em i-PA (58,75 ml). A mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas após o que os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 80 g, 0 a 60% de EtOAc em hexanos) para proporcionar C-5-2 (2,1 g, 4,90 mmol, 41,72% de rendimento).

[0382] Etapa 3: C-5-2 (2,1 g, 4,90 mmol) e Cs₂CO₃ (6,39 g, 19,61 mmol) foram dissolvidos em DMSO (49,01 ml) e agitados à temperatura ambiente durante 3 h, diluídos com água (500 ml) e extraídos com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura a 20% (3 x 100 ml) e seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (ISCO, 80, 0 a 60% EtOAc em hexanos) para proporcionar C-5-3 (1,69 g, 4,14 mmol, 84,42% de rendimento).

[0383] Dissolveu-se C-5-3 (1,69 g, 4,14 mmol) em TFA (41,38 ml) e agitou-se a 75 °C por 16 h, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o TFA foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com NaHCO₃ saturado e EtOAc (100 ml cada) e separado. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (2x 50 ml) e a camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (ISCO, sílica, 80g, 0 a 80% de EtOAc em hexanos) para fornecer C-5 (1,12 g, 3,87 mmol, 93,47% de rendimento)

[0384] Os compostos C-6 e C-7 foram preparados de acordo com o Método Geral P usando (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, HCl e (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol, HCl, respectivamente, na etapa 1 e em alta diluição (30 mM em DMSO) na etapa 3.

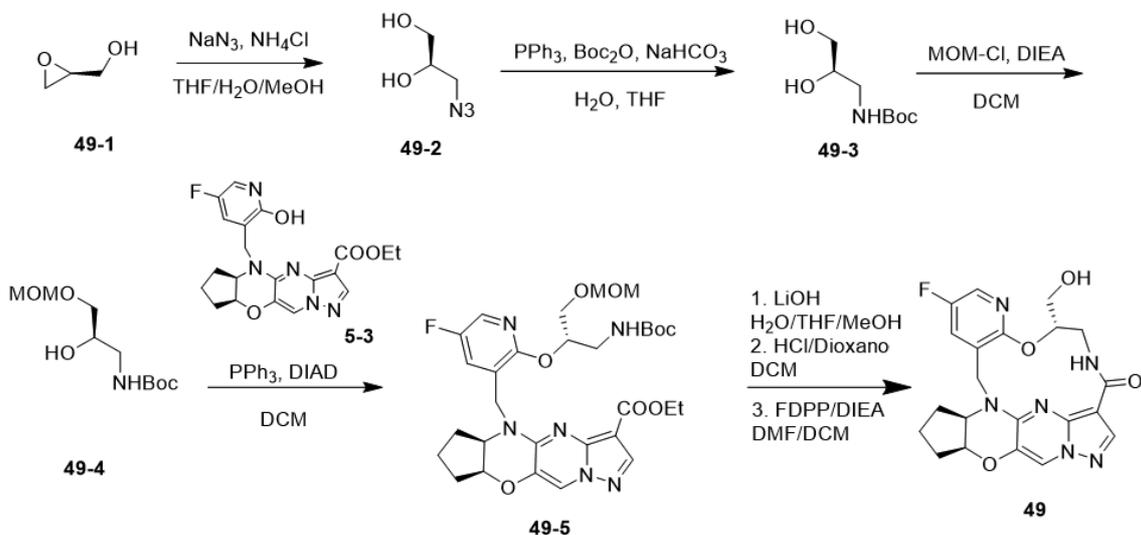
Número de composto	Estrutura	MS [M+H] m/z
C-5		289,1
C-6		289,1
C-7		289,1

[0385] O Composto 44 foi preparado de acordo com o Método Geral I, utilizando os materiais de partida C-5 e D-2.

[0386] Os Compostos 45, 46, 47 e 48 foram preparados de acordo com o Método Geral K.

MÉTODO GERAL Q.

[0387] Preparação de (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-fluoro-11-(hidroximetil)-2,3,3a,12,13,20a-hexa-hidro-1*H*,5*H*-17,19-(meteno)ciclopenta[5,6][1,4]oxazino[3,4-*l*]pirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-*l*][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-14(11*H*)-ona (49)



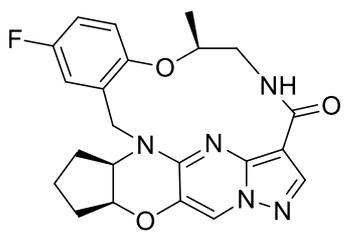
[0388] Etapa 1. 49-1 (1,00 g, 13,50 mmol) foi dissolvido em THF (2,70 ml), água (2,70 ml) e metanol (21,60 ml). Adicionou-se cloreto de amônio (1,66 g, 31,05 mmol), seguido por azida de sódio (4,39 g, 67,50 mmol). A mistura foi agitada a 75 °C durante 3 horas e depois foi resfriada à temperatura ambiente. O volume foi cuidadosamente reduzido sob pressão reduzida para um terço e depois diluído com DCM (50 ml) e água (50 ml). As camadas foram particionadas e a camada aquosa foi extraída 2x com DCM (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. A cromatografia em coluna flash (ISCO, 24g, sílica, acetato de etila em hexanos) deu 49-2 (450,00 mg, 3,84 mmol, 28,46% de rendimento).

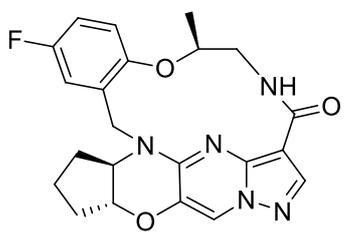
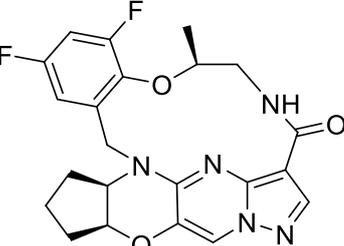
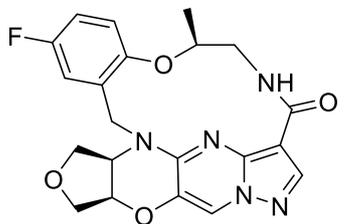
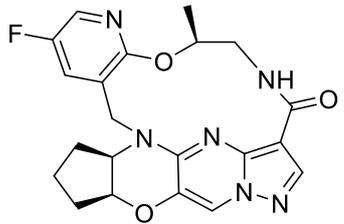
[0389] Etapa 2. 49-2 (450,00 mg, 3,84 mmol) foi dissolvido em THF (19,20 ml) e PPh_3 (2,32 g, 8,83 mmol) foi adicionado. Agitou-se durante 4 horas e adicionou-se água (1,59 g, 88,32 mmol, 1,59 ml) e continuou a agitar durante 16 horas quando foi adicionado anidrido boc (1,09 g, 4,99 mmol) seguido de bicarbonato de sódio (32,26 mg, 384,00 μmol). A mistura foi agitada à RT durante 4 horas e foram adicionados acetato de etila e água (30 ml cada). As camadas foram particionadas e a camada aquosa foi extraída 2x com acetato de etila (2x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e depois seca sobre sulfato de sódio. Purificado por cromatografia em coluna flash

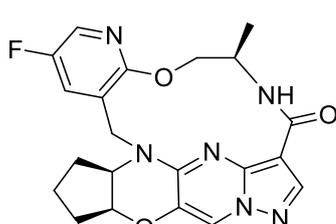
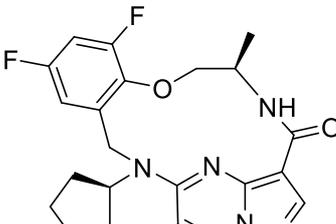
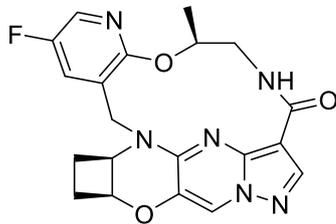
(ISCO, 24g, sílica, EtOAc em hexanos) para fornecer 49-3 (525,30 mg, 2,75 mmol, 71,54% de rendimento).

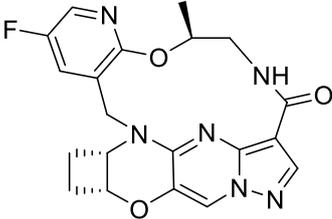
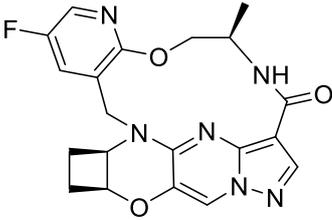
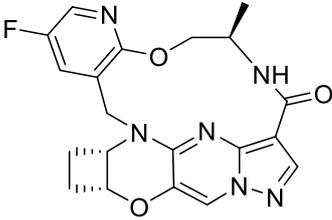
[0390] Etapa 3.49-3 (525,86 mg, 2,75 mmol) foi dissolvido em DCM (4,58 ml) e MOM-Cl (332,10 mg, 4,13 mmol, 313,30 ul) foi adicionado seguido por DIEA (710,82 mg, 5,50 mmol, 960,57 ul) a 0 °C. Agitado durante 18 horas aquecendo lentamente à RT. Foi adicionada água (5 ml) e as camadas foram particionadas. A camada aquosa foi extraída 2x com DCM (5 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Os sais foram filtrados e os voláteis foram cuidadosamente removidos por evaporação rotativa a temperaturas <30 °C para proporcionar 49-4 (132,2 mg, 0,561 mmol, 20% de rendimento). Usados diretamente sem purificação adicional.

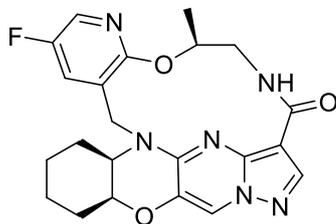
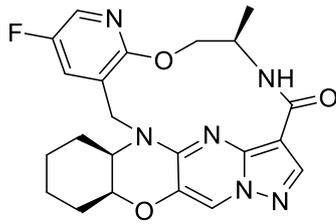
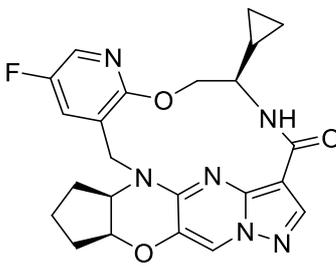
[0391] O Composto 49 foi preparado de acordo com o Método Geral K usando 49-4 e 5-3.

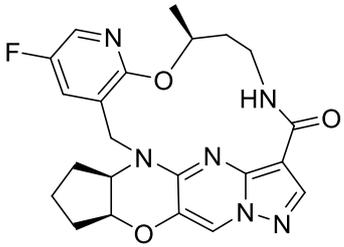
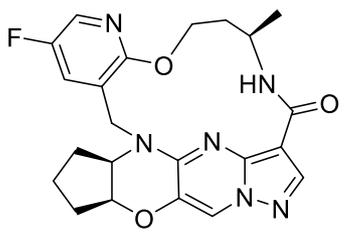
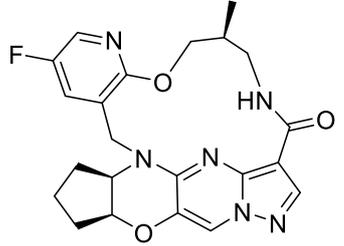
Comp.	Estrutura	MS [M+H] m/z	RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
1		424,2	(500 MHz) 9,46 (dd, J = 5,73, 4,01 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,36 (dd, J = 9,45, 3,15 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 1 H) 5,30 - 5,40 (m, 1 H) 4,63 - 4,74 (m, 1 H) 4,58 (ddd, J = 10,45, 7,30, 2,86 Hz, 1 H) 4,53 (t, J = 4,01 Hz, 1 H) 4,21 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 3,82 (ddd, J = 13,46, 6,01, 4,58 Hz, 1 H) 3,18 - 3,24 (m, 1 H) 2,32 - 2,39 (m, 1 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,50 - 1,60 (m, 1 H) 1,44 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)

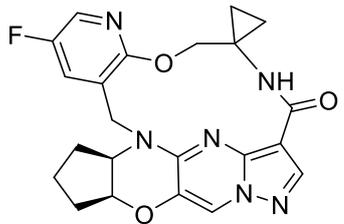
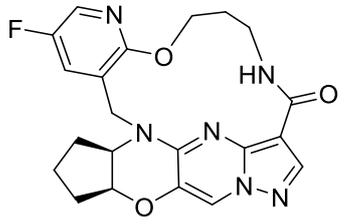
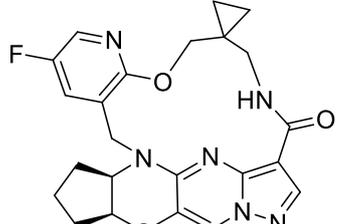
2		424,3	(300 MHz) 9,52 (br d, J = 5,78 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,21 (dd, J = 8,99, 2,29 Hz, 1 H) 6,97 - 7,13 (m, 2 H) 5,46 (d, J = 15,04 Hz, 1 H) 4,45 - 4,59 (m, 1 H) 4,07 - 4,27 (m, 3 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 1,63 - 2,22 (m, 5 H) 1,44 (d, J = 6,05 Hz, 3 H)
3		442,2	(500 MHz) 9,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 5,30 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,64 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 2,9, 7,3, 10,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 8,8, 17,8 Hz, 1H), 1,60 - 1,54 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
4		426,2	(500 MHz) 9,40 (br t, J = 4,58 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,43 (dd, J = 9,45, 2,58 Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 5,36 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,96 - 5,07 (m, 1 H) 4,85 (br s, 1 H) 4,62 - 4,75 (m, 1 H) 4,33 (t, J = 7,45 Hz, 1 H) 4,16 - 4,29 (m, 2 H) 4,03 (d, J = 10,88 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 1 H) 3,57 (t, J = 8,88 Hz, 1 H) 3,19 - 3,24 (m, 1 H) 1,44 (d, J = 5,73 Hz, 3 H)
5		425,3	(300 MHz) 9,36 - 9,45 (m, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 2 H) 5,10 - 5,27 (m, 2 H) 4,60 (ddd, J = 10,45, 7,34, 3,30 Hz, 1 H) 4,48 - 4,54 (m, 1 H) 4,33 (d, J = 14,95 Hz, 1 H) 3,93 (ddd, J = 12,95, 8,05, 4,49 Hz, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,86 - 2,00

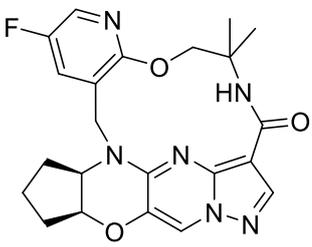
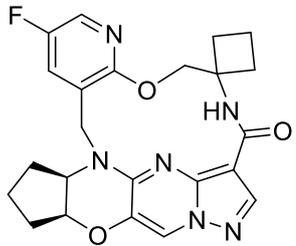
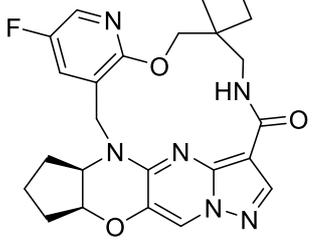
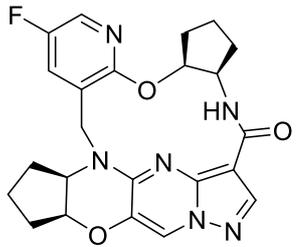
			(m, 2 H) 1,66 - 1,80 (m, 1 H) 1,49 - 1,63 (m, 1 H) 1,45 (d, J = 6,14 Hz, 3 H)
6		425,1	(500 MHz) 9,53 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 5,32 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,70 (dd, J = 10,88, 4,01 Hz, 1 H) 4,61 (ddd, J = 10,45, 7,30, 3,44 Hz, 1 H) 4,48 (t, J = 4,01 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 14,89 Hz, 1H) 4,26 (br dd, J = 11,17, 6,59 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J = 10,60, 1,43 Hz, 1 H) 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 2 H) 1,69 - 1,82 (m, 1 H) 1,50 - 1,62 (m, 1 H) 1,36 (d, J = 6,87 Hz, 3 H)
7		442,1	(500 MHz) 9,89 (br d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 5,46 (br d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,74 (br dd, J = 9,45, 6,01 Hz, 1 H) 4,53 - 4,64 (m, 2 H) 4,25 (br d, J = 15,47 Hz, 1 H) 4,20 (br t, J = 7,16 Hz, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H) 1,33 (d, J = 6,87 Hz, 3 H)
8		411,1	9,37 (br d, J = 6,30 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1H) 5,26 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 5,11 - 5,20 (m, 1 H) 5,05 (q, J = 6,87 Hz, 1 H) 4,91 (br d, J = 2,86 Hz, 1 H) 4,14 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 3,93 - 4,02 (m, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 2,28 - 2,35 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 1,94 - 2,02 (m, 1 H) 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)

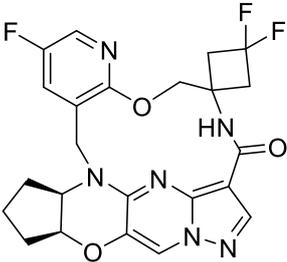
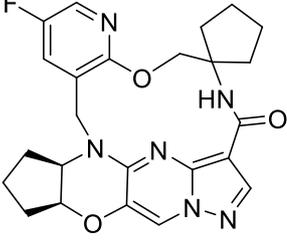
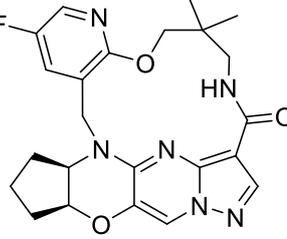
9		411,0	9,38 (br d, J = 5,73 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1H) 5,34 (br d, J = 14,89 Hz, 1 H) 5,10 - 5,21 (m, 1 H) 4,74 (br d, J = 2,29 Hz, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 4,24 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 3,96 (ddd, J = 13,03, 8,16, 4,58 Hz, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 2,60 - 2,72 (m, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
10		411,0	(500 MHz) 9,43 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,93 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,34 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 5,03 (q, J = 6,68 Hz, 1 H) 4,90 (dt, J = 5,73, 2,86 Hz, 1 H) 4,75 (dd, J = 10,60, 4,30 Hz, 1 H) 4,25 - 4,34 (m, 1 H) 4,16 (d, J = 10,88 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J = 9,17, 1,72 Hz, 1 H) 2,27 - 2,35 (m, 1 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 2,05 - 2,13 (m, 1 H) 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 1,38 (d, J = 6,87 Hz, 3 H)
11		411,0	(500 MHz) 9,47 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 3,44 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,49 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,45 (d, J = 16,04 Hz, 1 H) 4,73 (br d, J = 4,01 Hz, 1 H) 4,70 (dd, J = 10,88, 4,01 Hz, 1 H) 4,42 - 4,48 (m, 1 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,15 (dd, J = 10,60, 2,00 Hz, 1 H) 2,65 - 2,73 (m, 1 H) 2,42 (dt, J = 18,62, 9,59 Hz, 1 H) 2,19 - 2,28 (m, 1 H) 1,98 - 2,04 (m, 1 H) 1,37 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)

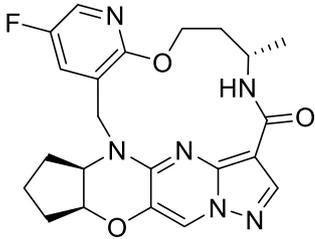
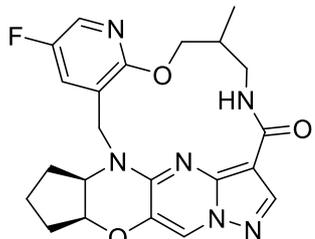
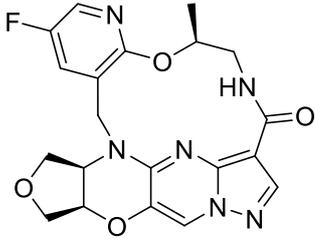
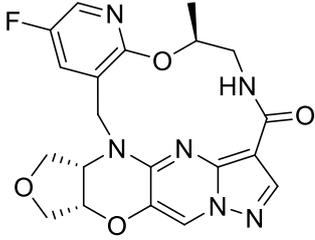
12		439,1	<p>(500 MHz) 9,41 (br d, J = 7,45 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,06 (br s, 1 H) 7,97 (d, J = 1,72 Hz, 1 H) 7,95 (br d, J = 9,17 Hz, 1 H) 5,07 - 5,20 (m, 2 H) 4,50 (br s, 1 H) 4,33 (br d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,26 (br s, 1 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 1,87 (br t, J = 12,32 Hz, 1 H) 1,78 (br d, J = 1,15 Hz, 1 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 1,45 (br d, J = 5,73 Hz, 3 H) 1,41 (br d, J = 8,59 Hz, 2 H)</p>
13		439,1	<p>(500 MHz) 9,51 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 3,44 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 9,16, 2,86 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 5,21 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 4,70 (dd, J = 10,60, 4,30 Hz, 1 H) 4,47 (br s, 1 H) 4,35 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,21 - 4,31 (m, 2 H) 4,14 (dd, J = 10,31, 1,72 Hz, 1 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 1 H) 1,78 (br s, 1 H) 1,38 - 1,59 (m, 4 H) 1,36 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)</p>
14		451,1	<p>(500 MHz) 9,73 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 5,30 - 5,38 (m, 1 H) 4,64 - 4,69 (m, 1 H) 4,58 - 4,64 (m, 1 H) 4,47 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,37 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 4,34 (d, J = 4,01 Hz, 1 H) 3,75 (td, J = 8,59, 4,01 Hz, 1 H) 2,33 - 2,44 (m, 1 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 1,67 - 1,81 (m, 1 H) 1,51 - 1,63 (m, 1 H) 1,20 - 1,33 (m, 1 H) 0,42 - 0,55 (m, 3 H) 0,27 - 0,37 (m, 1 H)</p>

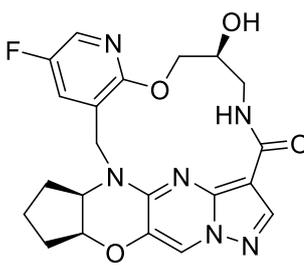
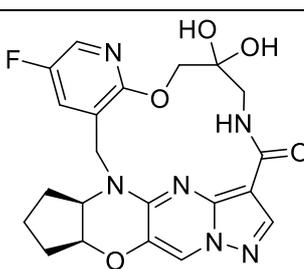
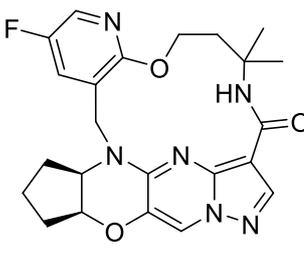
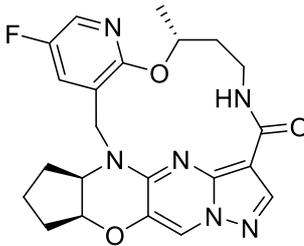
15		439,1	(500 MHz) 8,52 (s, 1 H) 8,11 (t, J = 4,30 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,55 (br t, J = 6,59 Hz, 1 H) 5,28 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 4,54 - 4,58 (m, 1 H) 4,50 - 4,54 (m, 1 H) 4,29 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 3,34 - 3,37 (m, 1 H) 2,32 - 2,38 (m, 1 H) 2,09 - 2,16 (m, 2 H) 1,88 - 1,97 (m, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 1 H) 1,51 - 1,59 (m, 1 H) 1,30 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
16		439,1	(500 MHz) 8,55 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 6,87 Hz, 1 H) 8,05-8,09 (m, 2 H) 7,92 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 12,03 Hz, 1 H) 5,30 - 5,42 (m, 2 H) 4,76 - 4,83 (m, 1 H) 4,47 - 4,56 (m, 2 H) 4,17 - 4,38 (m, 5 H) 4,05 (ddd, J = 10,60, 6,87, 3,72 Hz, 1 H) 3,91 - 3,97 (m, 1 H) 2,50 - 2,56 (m, 1 H) 2,06 - 2,38 (m, 5 H) 1,82 - 2,00 (m, 6 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 1,18 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
17		439,1	(500 MHz) 8,60 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,17 - 8,22 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,59, 3,44 Hz, 1 H) 5,27 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 4,92 - 4,96 (m, 1 H) 4,51 - 4,57 (m, 2 H) 4,31 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 3,95 (dd, J = 11,17, 8,88 Hz, 1 H) 3,88 (br dd, J = 13,17, 8,02 Hz, 1 H) 3,06 (ddd, J = 13,75, 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 2,30 - 2,38 (m, 2 H) 2,09 - 2,16 (m, 1 H) 1,90 - 1,98 (m, 2 H) 1,69 - 1,77 (m, 1

			H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,03 (d, J = 6,87 Hz, 3 H)
18		437,1	(500 MHz) 9,02 - 9,15 (m, 1 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 5,34 - 5,56 (m, 1 H) 4,79 - 4,91 (m, 1 H) 4,60 (ddd, J = 10,74, 7,30, 3,15 Hz, 1 H) 4,46 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 3,71 - 3,85 (m, 1 H) 2,32 - 2,41 (m, 1 H) 2,06 - 2,20 (m, 1 H) 1,87 - 2,03 (m, 3 H) 1,67 - 1,82 (m, 1 H) 1,51 - 1,63 (m, 1 H) 0,99 - 1,11 (m, 1 H) 0,90 - 0,98 (m, 1 H) 0,73 - 0,87 (m, 1 H)
19		425,1	(500 MHz) 8,60 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,09-8,14 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,89 (dd, J = 9,17, 2,86 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 8,59, 2,29 Hz, 1 H) 5,32 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 4,95 - 5,05 (m, 1 H) 4,51 - 4,59 (m, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 1 H) 4,17 - 4,24 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 5 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 1,48 - 1,61 (m, 1 H)
20		451,1	(500 MHz) 8,87 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1 H) 5,30 - 5,38 (m, 1 H) 4,93 (dd, J = 15,18, 1,43 Hz, 1 H) 4,53 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 4,20 - 4,33 (m, 2 H) 3,81 (dt, J = 13,17, 4,87 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 1 H) 1,61 (s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,30 Hz, 3 H) 1,36 (s, 3 H)

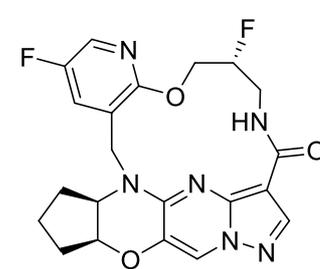
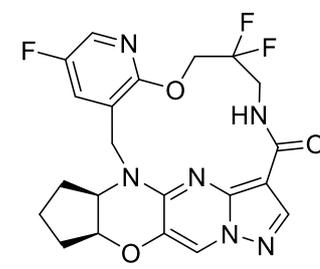
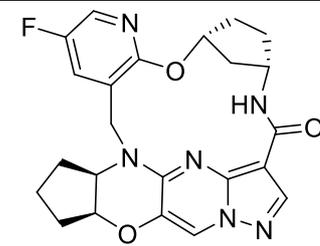
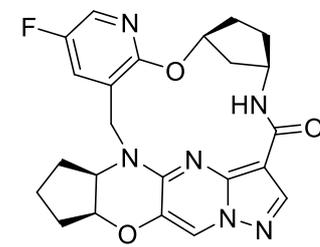
21		439,1	(500 MHz) 9,09 (s, 1 H) 8,51 - 8,63 (m, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 5,31 - 5,59 (m, 1 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 4,47 (t, J = 3,81 Hz, 1 H) 4,32 (br d, J = 14,67 Hz, 1 H) 3,90 - 3,98 (m, 1 H) 2,36 - 2,44 (m, 1 H) 2,08 - 2,18 (m, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 1,62 (s, 3 H) 1,53 - 1,59 (m, 1 H) 1,49 (s, 3 H)
22		451,2	(500 MHz) 8,94 - 9,12 (m, 1 H) 8,49 - 8,65 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 8,59, 2,29 Hz, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 5,21 - 5,48 (m, 1 H) 4,74 - 4,95 (m, 1 H) 4,54 - 4,64 (m, 1 H) 4,46 (t, J = 3,44 Hz, 1 H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,23 - 4,32 (m, 1 H) 3,38 - 3,60 (m, 1 H) 2,65 - 2,84 (m, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 1,77 - 1,99 (m, 4 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,48 - 1,62 (m, 1 H)
23		465,2	(500 MHz) 8,47 - 8,64 (m, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 7,51 - 7,97 (m, 1 H) 5,26 - 5,46 (m, 1 H) 5,06 - 5,25 (m, 1 H) 4,53 - 4,60 (m, 1 H) 4,51 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,23 - 4,34 (m, 1 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 3,68 - 3,79 (m, 1 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 1,87 - 2,04 (m, 7 H) 1,77 - 1,85 (m, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,49 - 1,61 (m, 1 H)
24		451,2	(500 MHz) 9,31 (d, J = 6,87 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1 H) 5,73 (td, J = 6,30, 3,44 Hz, 1 H) 5,22 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,57 (ddd, J = 10,45, 7,30, 3,44 Hz, 1 H)

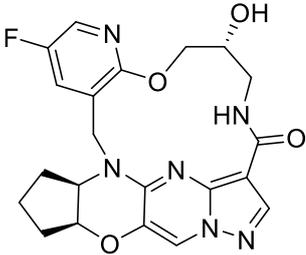
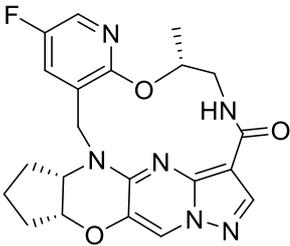
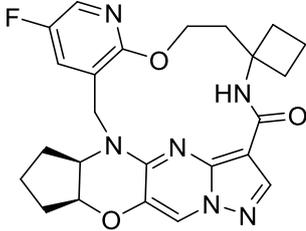
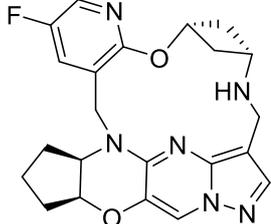
			4,51 (t, J = 4,01 Hz, 1 H) 4,34 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 4,25 (quin, J = 7,02 Hz, 1 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 2,03 - 2,21 (m, 3 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,51 - 1,65 (m, 2H)
25		487,1	(500 MHz) 8,94 - 9,15 (m, 1 H) 8,52 - 8,67 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 2,29 Hz, 1 H) 8,02 - 8,09 (m, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 1 H) 5,20 - 5,43 (m, 1 H) 4,99 - 5,12 (m, 1 H) 4,59 (ddd, J = 10,45, 7,59, 3,15 Hz, 1 H) 4,47 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,25 - 4,36 (m, 2 H) 3,89 - 4,19 (m, 1 H) 3,57 - 3,85 (m, 1 H) 2,99 - 3,21 (m, 1 H) 2,74 - 2,87 (m, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 2,06 - 2,21 (m, 1 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 1,69 - 1,82 (m, 1 H) 1,48 - 1,61 (m, 1 H)
26		465,2	(500 MHz) 9,19 (s, 1 H) 8,47 - 8,64 (m, 1 H) 8,04 - 8,18 (m, 2 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H) 5,26 - 5,59 (m, 1 H) 4,52 - 4,71 (m, 2 H) 4,46 (t, J = 4,01 Hz, 1 H) 4,23 - 4,36 (m, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 2,87 (ddd, J = 13,32, 9,02, 4,01 Hz, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,85 - 2,06 (m, 5 H) 1,63 - 1,85 (m, 3 H) 1,50 - 1,63 (m, 2 H) 1,39 - 1,50 (m, 1 H)
27		419,2	(500 MHz) 8,49 - 8,62 (m, 1 H) 8,12 - 8,26 (m, 1 H) 7,92 - 8,09 (m, 3 H) 5,31 - 5,51 (m, 1 H) 5,00 - 5,18 (m, 1 H) 4,57 (ddd, J = 10,60, 7,45, 3,15 Hz, 1 H) 4,50 - 4,53 (m, 1 H) 4,29 - 4,34 (m, 1 H) 3,65 - 3,72 (m, 1 H) 3,42 - 3,49 (m, 1 H) 3,13 (dd, J = 13,75, 2,29 Hz, 1H) 2,32 - 2,40 (m, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H)

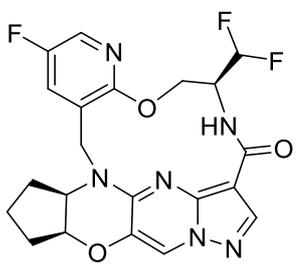
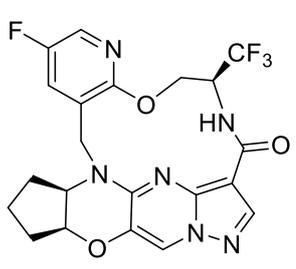
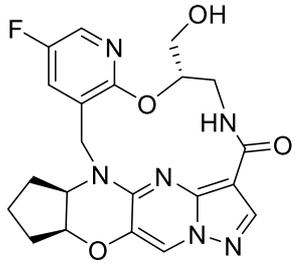
			1,88 - 1,99 (m, 2 H) 1,68 - 1,78 (m, 1 H) 1,51 - 1,63 (m, 1 H) 1,21 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H)
28		439,1	(500 MHz) 8,49 - 8,61 (m, 1 H) 7,98 - 8,19 (m, 3 H) 7,45 - 7,97 (m, 1 H) 4,75 - 5,66 (m, 2 H) 4,49 - 4,61 (m, 1 H) 4,18 - 4,43 (m, 3 H) 3,92 - 4,14 (m, 1 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,09 - 2,40 (m, 2 H) 1,46 - 2,01 (m, 5 H) 1,23 (dd, J = 18,33, 6,87 Hz, 3 H)
29		414,3	(500 MHz) 8,50 - 8,64 (m, 1 H) 8,18 - 8,28 (m, 1 H) 7,99 - 8,09 (m, 2 H) 7,83 - 7,98 (m, 1 H) 5,23 - 5,42 (m, 1 H) 4,78 - 4,99 (m, 1 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 4,26 - 4,34 (m, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 3,57 - 3,91 (m, 1 H) 2,97 - 3,12 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 2,07 - 2,18 (m, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 1,49 - 1,61 (m, 1 H) 1,03 (dd, J = 6,87, 2,86 Hz, 3 H)
30		427,1	(500 MHz) 9,33 - 9,37 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,02 - 8,06 (m, 2 H) 5,23 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 5,14 - 5,20 (m, 1 H) 5,01 - 5,07 (m, 1 H) 4,82 (t, J = 3,44 Hz, 1 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 4,19 (dd, J = 10,31, 3,44 Hz, 1 H) 4,03 (d, J = 10,88 Hz, 1 H) 3,90 - 3,97 (m, 1 H) 3,53 - 3,59 (m, 1 H) 3,15 (ddd, J = 13,60, 8,74, 2,86 Hz, 1 H) 1,45 (d, J = 5,73 Hz, 3 H)
31		427,1	(500 MHz) 9,24 (dd, J = 6,59, 3,15 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,37 (d, J = 14,89 Hz, 1 H) 5,21 - 5,28 (m, 1 H) 4,65 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,61 (t, J = 7,16 Hz, 1 H) 4,46 - 4,51 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 14,89 Hz, 1 H)

			4,29 (dd, J = 10,88, 4,58 Hz, 1 H) 4,03 (d, J = 10,31 Hz, 1 H) 3,88 - 3,95 (m, 1 H) 3,80 - 3,85 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
32		441,0	(500 MHz) 8,53 (s, 1 H) 8,13 (dd, J = 8,59, 1,72 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,37 (d, J = 4,58 Hz, 1 H) 5,28 (dd, J = 15,18, 1,43 Hz, 1 H) 5,01 (br d, J = 9,74 Hz, 1 H) 4,49 - 4,58 (m, 2 H) 4,30 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 3,12 (ddd, J = 13,17, 8,59, 2,29 Hz, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H)
33		457,0	
34		453,2	(500 MHz) 8,45 - 8,58 (m, 1 H) 8,08 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H) 5,39 - 5,57 (m, 1 H) 4,89 - 5,15 (m, 1 H) 4,54 - 4,60 (m, 1 H) 4,44 (t, J = 3,72 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 15,47 Hz, 1 H) 4,06 (br dd, J = 11,17, 5,44 Hz, 1 H) 1,66 - 2,44 (m, 8 H), 1,54 - 1,58 (m, 3 H) 1,50 - 1,53 (m, 3 H)
35		439,2	(500 MHz) 8,59 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,09 (br t, J = 4,58 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1 H) 5,62 (br t, J = 6,30 Hz, 1 H) 5,40 (dd, J = 15,18, 1,43 Hz, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 2 H) 4,06

			(ddd, J = 10,60, 6,87, 3,72 Hz, 1 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,14 - 2,27 (m, 2 H) 1,86 - 2,01 (m, 5 H) 1,66 - 1,74 (m, 1 H) 1,29 - 1,33 (m, 4 H)
36		468,2	(500 MHz) 9,38 (br d, J = 4,01 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 9,74 Hz, 1 H) 8,09 (t, J = 2,58 Hz, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 2 H) 4,98 - 5,27 (m, 3 H) 4,78 - 4,88 (m, 1 H) 4,22 - 4,44 (m, 2 H) 3,80 - 3,99 (m, 2 H) 3,67 - 3,69 (m, 1 H) 3,03 - 3,19 (m, 2 H) 2,00 (d, J = 7,45 Hz, 3 H) 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
37		468,2	(500 MHz) 9,17 - 9,24 (m, 1 H) 8,75 (d, J = 13,75 Hz, 1 H) 8,10 (t, J = 3,15 Hz, 1 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 7,39 - 7,57 (m, 1H) 5,35 - 5,44 (m, 1 H) 5,21 - 5,30 (m, 1 H) 4,28 - 4,73 (m, 4 H) 3,62 - 4,02 (m, 4 H) 3,19 - 3,24 (m, 1 H) 2,01 - 2,10 (m, 3 H) 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H)
38		443,2	(500 MHz) 8,54 (s, 1 H) 8,19 (t, J = 4,87 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,86 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,88, 2,58 Hz, 1 H) 5,30 - 5,41 (m, 1 H) 5,27 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H) 5,07 - 5,21 (m, 1 H) 4,50 - 4,58 (m, 2 H) 4,30 - 4,39 (m, 2 H) 3,93 - 4,02 (m, 1 H) 3,56 - 3,69 (m, 1 H) 2,30 - 2,39 (m, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 1,50 - 1,65 (m, 1 H)

39		443,2	<p>(500 MHz) 8,53 - 8,62 (m, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 8,08 (t, J = 2,58 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 2,29 Hz, 1 H) 7,49 - 7,97 (m, 1H) 5,44 - 5,53 (m, 1 H) 5,33 - 5,43 (m, 1 H) 5,00 - 5,21 (m, 1 H) 4,52 - 4,60 (m, 1 H) 4,22 - 4,41 (m, 3 H) 3,95 - 4,14 (m, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 1 H) 2,32 - 2,40 (m, 1 H) 2,09 - 2,27 (m, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,46 - 1,58 (m, 1 H)</p>
40		461,1	<p>(500 MHz) 8,53 - 8,62 (m, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 8,08 (t, J = 2,58 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 2,29 Hz, 1 H) 7,49 - 7,97 (m, 1H) 5,44 - 5,53 (m, 1 H) 5,33 - 5,43 (m, 1 H) 5,00 - 5,21 (m, 1 H) 4,52 - 4,60 (m, 1 H) 4,22 - 4,41 (m, 3 H) 3,95 - 4,14 (m, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 1 H) 2,32 - 2,40 (m, 1 H) 2,09 - 2,27 (m, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,46 - 1,58 (m, 1 H)</p>
41		10-840	<p>(300 MHz) 8,34 - 8,67 (m, 2 H) 7,94 - 8,19 (m, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,67, 2,61 Hz, 1 H) 5,38 - 5,62 (m, 1 H) 5,18 - 5,38 (m, 1 H) 4,50 - 4,85 (m, 1 H) 4,17 - 4,49 (m, 2 H) 3,97 - 4,14 (m, 1 H) 1,60 - 2,43 (m, 12 H)</p>
42		451,2	<p>(300 MHz) 8,53 (s, 1 H) 8,41 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,89, 2,66 Hz, 1 H) 5,37 (br s, 1 H) 5,23 - 5,32 (m, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 1 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 4,31 (br d, J = 15,31 Hz, 1 H) 2,23 - 2,39 (m, 2 H) 2,01 - 2,19 (m, 4 H) 1,67 - 1,96 (m, 5 H) 1,50 - 1,64 (m, 1 H)</p>

43		441,2	(300 MHz) 8,50 - 8,67 (m, 1 H) 7,36 - 8,20 (m, 4 H) 5,21 - 5,52 (m, 2 H) 4,85 - 5,11 (m, 1 H) 3,70 - 4,67 (m, 6 H) 2,97 - 3,19 (m, 1 H) 2,03 - 2,42 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 2 H) 1,66 - 1,83 (m, 1 H) 1,56 (br d, J = 10,73 Hz, 1 H)
44		425,1	(300 MHz) 9,40 (dd, J = 7,61, 2,11 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 5,11 - 5,27 (m, 2 H) 4,60 (ddd, J = 10,41, 7,34, 3,16 Hz, 1 H) 4,51 (t, J = 3,76 Hz, 1 H) 4,33 (d, J = 14,95 Hz, 1 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 3,15 (ddd, J = 13,25, 8,76, 2,57 Hz, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,03 - 2,22 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 1,66 - 1,82 (m, 1 H) 1,49 - 1,64 (m, 1 H) 1,45 (d, J = 6,24 Hz, 3 H)
45		465,2	(300 MHz) 8,43 - 8,62 (m, 1 H) 7,86 - 8,13 (m, 4 H) 5,35 - 5,56 (m, 1 H) 4,65 - 4,93 (m, 1 H) 4,49 - 4,62 (m, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 4,25 (br d, J = 14,40 Hz, 1 H) 4,06 - 4,17 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 2,09 - 2,35 (m, 4 H) 1,84 - 2,00 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 3 H) 1,46 - 1,58 (m, 1 H)
46		437,1	(300 MHz) 8,97 - 9,10 (m, 1 H) 8,53 - 8,68 (m, 1 H) 7,96 - 8,11 (m, 3 H) 5,44 - 5,59 (m, 1 H) 5,12 (q, J = 4,49 Hz, 1 H) 4,50 - 4,71 (m, 3 H) 4,24 - 4,42 (m, 1 H) 2,79 - 3,10 (m, 2 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 2,03 - 2,22 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 1,49 - 1,82 (m, 3 H)

47		461,1	<p>(300 MHz) 9,83 (d, J = 9,08 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 2,84 Hz, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 2 H) 6,10 - 6,56 (m, 1 H) 5,32 (dd, J = 14,76, 1,38 Hz, 1 H) 4,87 (br dd, J = 11,60, 4,81 Hz, 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 2 H) 4,30 - 4,48 (m, 3 H) 2,35 - 2,45 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,69 - 1,81 (m, 1 H) 1,49 - 1,63 (m, 1 H)</p>
48		479,1	<p>(300 MHz) 10,07 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H) 5,18 - 5,28 (m, 1 H) 4,95 - 5,08 (m, 2 H) 4,63 (ddd, J = 10,34, 7,36, 3,12 Hz, 1 H) 4,36 - 4,51 (m, 3 H) 2,39 (br d, J = 10,64 Hz, 1 H) 2,11 - 2,20 (m, 1 H) 1,91 - 2,00 (m, 2 H) 1,75 (br d, J = 8,07 Hz, 1 H) 1,55 - 1,64 (m, 1 H)</p>
49		441,1	<p>(300 MHz) 9,12 (t, J = 5,00 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,67, 2,80 Hz, 1 H) 5,35 (dd, J = 14,81, 1,51 Hz, 1 H) 5,18 (t, J = 5,73 Hz, 1 H) 5,08 (t, J = 5,87 Hz, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 2 H) 4,10 - 4,17 (m, 1 H) 3,76 - 3,91 (m, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,41 (ddd, J = 13,25, 6,14, 4,17 Hz, 1 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 1,63 - 1,86 (m, 2 H)</p>

ENSAIOS BIOLÓGICOSENSAIOS IN VITROMATERIAIS E MÉTODOSMÉTODO DE ENSAIO BIOQUÍMICO DE QUINASE

[0392] O ensaio bioquímico de cinase foi realizado na Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com, Malvern, PA) seguindo os procedimentos descritos na referência (Anastassiadis T, et al. *Nat Biotechnol.* 2011, 29, 1.039). Pares específicos de quinase/substrato juntamente com os cofatores necessários foram preparados em tampão de reação; 20 mM de Hepes pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 0,02% de Brij35, 0,02 mg/ml de BSA, 0,1 mM de Na₃VO₄, 2 mM de DTT, 1% de DMSO. Os compostos foram entregues para a reação, seguido ~ 20 minutos mais tarde por adição de uma mistura de ATP (Sigma, St. Louis, MO) e ³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) a uma concentração final de 10 μM. As reações foram realizadas à temperatura ambiente por 120 min, seguidas por manchamento das reações no papel de filtro de troca iônica P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). O fosfato não ligado foi removido por lavagem extensa de filtros em ácido fosfórico a 0,75%. Após subtração do fundo derivada a partir de reações de controle contendo enzima inativa, dados de atividade de quinase foram expressos como a percentagem de atividade de quinase restante em amostras de teste em relação a reações de veículo (sulfóxido de dimetila). Os valores de IC₅₀ e os ajustes de curvas foram obtidos utilizando Prism (GraphPad Software).

[0393] Linhas de células e cultura de células:

[0394] Linha celular de carcinoma medular de tireoide humana TT (que contém mutação RET M918T) e linha celular de mielóide aguda KG-1 foram adquiridas a partir de ATCC. A linha celular de câncer de cólon humano KM12 (que contém TPM3-TRKA) foi obtida a partir de NCI.

[0395] Clonagem e criação de linha celular Ba/F3 estável

[0396] O gene EML4-ALK (variante 1) foi sintetizado em GenScript e clonado em plasmídeo pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (Sistema Biosciences, Inc). O Ba/F3-EML4-ALK tipo selvagem foi gerado por transdução de células Ba/F3 com lentivírus contendo EML4-ALK do tipo largo. As linhas celulares estáveis foram selecionadas por tratamento com puromicina, seguido

pela retirada da IL-3. Resumidamente, as células 5×10^6 Ba/F3 foram transduzidas com sobrenadante de lentivírus na presença de 8 µg/ml de sulfato de protamina. As células transduzidas foram subsequentemente selecionadas com 1 µg/ml de puomicina na presença do meio RPMI1640 contendo IL3, mais 10% de FBS. Após 10 a 12 dias de seleção, as células sobreviventes foram ainda selecionadas para crescimento independente de IL3.

[0397] O gene KIF5B-RET foi sintetizado em GenScript e clonado em plasmídeo pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (Sistema Biosciences, Inc). A mutação de ponto KIF5B-RET V804M foi gerada no GenScript por PCR e confirmada por sequenciamento. O Ba/F3-KIF5B-RET do tipo selvagem e o mutante foram gerados pela transdução de células Ba/F3 com lentivírus contendo KIF5B-RET do tipo largo ou mutante. As linhas celulares estáveis foram selecionadas por tratamento com puomicina, seguido pela retirada da IL-3. Resumidamente, as células 5×10^6 Ba/F3 foram transduzidas com sobrenadante de lentivírus na presença de 8 µg/ml de sulfato de protamina. As células transduzidas foram subsequentemente selecionadas com 1 µg/ml de puomicina na presença do meio RPMI1640 contendo IL3, mais 10% de FBS. Após 10 a 12 dias de seleção, as células sobreviventes foram ainda selecionadas para crescimento independente de IL3.

[0398] Ensaio de proliferação celular:

[0399] Duas mil células por cavidade foram semeadas em placa branca de 384 cavidades durante 24 horas e, em seguida, tratadas com os compostos durante 72 horas (37 °C, 5% de CO₂). A proliferação celular foi medida utilizando ensaio de detecção de ATP com base em luciferase CellTiter-Glo (Promega) seguindo o protocolo do fabricante. Determinações de IC₅₀ foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

IMUNOBLOTTING PARA ENSAIOS DE FOSFORILAÇÃO DE CINASE CELULAR

[0400] Meio milhão de células por cavidade foram semeadas em placa de 24 cavidades por 24 horas e, em seguida, tratadas com compostos por 4 horas. As células foram coletadas após o tratamento e lisadas em tampão RIPA (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 a 1%, desoxicolato a 0,5%, SDS a 0,1%) suplementadas com EDTA 10 mM, protease 1X Halt e inibidores de fosfatase (Thermo Científico). Os lisados proteicos (aproximadamente 20 µg) foram resolvidos em géis pré-bolt Bis-Tris 4 a 12% com tampão de corrida MES (Life Technologies), transferidos para membranas de nitrocelulose usando o Sistema de Transferência Trans-Blot Turbo (Bio-Rad) e detectados com anticorpos direcionados a RET fosforilado (Y905) (Cell Signaling Technology), RET total (Cell Signaling Technology), actina (Cell Signaling Technology). Os anticorpos foram tipicamente incubados durante a noite a 4 °C com agitação suave, seguida de lavagens e incubação com os anticorpos secundários conjugados com HRP apropriados. As membranas foram incubadas com substrato quimioluminescente por 5 min à temperatura ambiente (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). As imagens quimioluminescentes foram adquiridas com um sistema de imagem C-DiGit (LI-COR Biosciences). A densidade relativa das bandas quimioluminescentes foi quantificada via Image Studio Digits da LICOR. O valor da concentração inibitória de metade (IC_{50}) é calculado usando análise de regressão não linear por meio de software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

DADOS E RESULTADOS:

[0401] Atividades de quinase enzimática dos Compostos 1 e 5.

Enzima	IC ₅₀ (nM) a 10 µM de ATP	
	Composto 1	Composto 5
RET	0,0994	1,01
RET (A883F)	0,520	3,08
RET (E762Q)	2,07	0,58
RET (G691S)	3,01	0,941
RET (L790F)	0,120	1,31
RET (M918T)	0,114	1,42
RET (R749T)	0,271	0,32
RET (R813Q)	0,341	2,46
RET (S891A)	0,664	0,303
RET (S904A)	0,159	1,22
RET (S904F)	0,0621	0,364
RET (V778I)	<0,0508	0,233
RET (V804L)	10,0	2.350
RET (V804M)	7,86	18,8
RET (Y791F)	<0,0508	7,95
RET (Y806H)	0,385	0,261
RET-CCDC6 (PTC1)	0,0893	1,97
RET-NCOA4 (PTC3)	0,0635	0,691
RET-PRKAR1A (PTC2)	0,129	0,29
Src	0,875	1,46
FYN	1,81	1,94
SIM	1,72	2,64
HCK	1,95	2,71
LYN	1,97	2,03

[0402] Atividade antiproliferação celular

Comp.	BaF3 EML4 -ALK IC ₅₀ (nM)	KG-1 IC ₅₀ (nM)	Célula TT (RET C634W) IC ₅₀ (nM)	BaF3 KIF5B- RET IC ₅₀ (nM)	BaF3 KIF5B- RET_V8 04M IC ₅₀ (nM)	BaF3 KIF5B- RET_G8 10R IC ₅₀ (nM)	Célula KM12 (TPM3- TRKA) IC ₅₀ (nM)
1	211,4	131,2	<0,5	0,25	1.002	30	3,0
2	> 10.00 0	5.000	1.784	1.452	> 10.000		254,9
3	1.500	505	7,9	<0,2	1.704		4,2
4	3.287	5.000	461,9	184,4	5.000		22
5	515,6	26,8	0,9	2,4	598	22	6,9
6	145,5	1		0,2	573,1	3	0,2
7	674,8	343,8		0,2	1.845	99,2	37
8	4.000	188,9		341,8	1.928		0,3
9	8.000	1.000		2.364	> 10.000		3,3
10	4.000	78,3		274,4	1.213		0,2

11	10.000	307,3		838,9	3.000		0,4
12	2.709	159,9		100,5	4.619	1.014	13,8
13	5.000	452		341,5	> 10.000	1.121	28,4
14	907,8	273		120,3	10.000	530	26,6
15	364,4	5,2		1,1	1.245	8,7	5,1
16	340,5	47,4		16,6	5.000	41,2	45,5
17	615,6	5		1,8	2.731	10,7	4
18	77,2	16,9		7,1	1.533	24,4	11,3
19	895,1	73,1		5,2	3.073	78	7,8
20	1.400	2,4		1,1	1.855	7,8	0,5
21	461,7	86,9	-	<0,2	3.459	82	13,8
22	157,5	155,8	-	<0,2	1.763	127,6	49,3
23	1.682	228,2	-	98,9	3.000	422,2	52,9

24	468,9	8,7	-	1,8	1.222	73,6	2,8
25	3.000	677,3	-	193,3	3.000	559,1	277,3
26	1.412	737,1		160	5.000	323,2	210,1
27	1.000	0,3	-	<0,2	2.000	63	0,3
28	803,5	22,8	-	1,5	2.000	72	11,8
29	901	7,9	-	0,3	1.377	133,7	1,7
30	2.000	853,2	-	161,9	337,2	1.857	13,5
31	10.000	10.000	-	4.000	> 10.000	> 10.000	365
32	1.056	223	-	89	5.718	500,8	20,2
33	2.000	356,2	-	197,9	4.000	1.196	124,5
34	1.000	407,5	-	62,2	10.000	651,1	50
35	1.105	55,7	-	8,8	-	-	<0,2
36	> 10.000	10.000	-	8.000	-	-	1.000

37	> 10.00 0	3.000	-	8.000	-	-	1.201
38	82,1	<0,2	-	<0,2	349,3	0,3	<0,2
39	151,5	59,2	-	10,2	3.000	57,3	7,4
40	1.951	19,1	-	<0,2	5.000	1,8	<0,2
41	1.448	389,2	-	5,1	-	155,6	431,2
42	338,5	41	-	0,5	-	17,4	9,8
43	2.991	359,4	-	68,9	-	395,9	108,6
44	> 10.00 0	> 10.000	-	> 10.000	> 10.000	> 10.000	668,5
45	3.109	1.134	-	525,7	5.000	1.712	202,4
46	55,5	5,9	-	<0,2	71,5	2,9	2,8
47	139,2	3,5	-	<0,2	469,3	3,6	<0,2
48	455,9	117	-	0,2	1.067	90,9	5,9
49	> 10.00 0	5.238	-	396,6	5.000	1.643	1.457

[0403] O Composto 5 inibiu a fosforilação do RET.

[0404] A atividade inibidora farmacodinâmica do Composto 5 no RET em células acionadas por RET foi avaliada e os resultados foram mostrados nas Figuras 1, 2 e 3. O Composto 5 causou a supressão de autofosforilação de RET em IC50s de cerca de 0,3, 1 a 3 e 3 a 10 nM em TT, Ba/F3 KIF5B-RET WT e Ba/F3 KIF5B-RET G810R, respectivamente (Figuras 1, 2 e 3).

MÉTODOS IN VIVO

LINHAS CELULARES

[0405] As células BaF3 KIF5B-RET WT e BaF3 KIF5B-RET G810R foram cultivadas utilizando técnicas padrão em meio RPMI-1640 (Corning, Inc) com soro bovino fetal a 10% (Thermo Fisher Scientific, Inc) a 37 °C em uma atmosfera umidificada % de CO₂. Células T foram cultivadas utilizando técnicas padrão em meio F-12K (Corning, Inc.) com 10% de soro fetal bovino (Thermo Fisher Scientific, Inc) a 37 °C em uma atmosfera humidificada com 5% de CO₂. Para a implantação, as células foram colhidas e peletizadas por centrifugação a 250 g por 2 minutos. As células foram lavadas uma vez e ressuspensas em meio isento de soro suplementado com 50% de matrigel (v/v).

MODELOS DE XENOENXERTO SUBCUTÂNEO EM CAMUNDONGOS IMUNOCOMPROMETIDOS

[0406] Para modelos de xenoenxerto derivado de células, camundongos SCID/Bege fêmeas (5 a 8 semanas de idade) foram obtidos junto a Charles River Laboratory e foram alojados em gaiolas descartáveis Innovative IVC em racks ventilados filtrados por HEPA com acesso ad libitum à comida e à água de roedores. Cinco milhões de células em 100 µl de meio sem soro suplementado com matrigel a 50% (Corning, Inc) foram implantadas por via subcutânea na região do flanco direito do camundongo. O tamanho do tumor e o peso corporal foram medidos em dias designados. O tamanho do tumor foi medido com um paquímetro eletrônico e o volume do tumor

foi calculado como o produto do comprimento * largura² * 0,5. Os camundongos foram aleatorizados pelo tamanho do tumor em grupos de tratamento quando o volume do tumor atingiu cerca de 200 mm³ e o Composto 5 foi administrado por via oral (BID) em doses determinadas.

[0407] Para os modelos PDX, cultivaram-se tumores LU2503 de modelo de xenoenxerto de tumor humano primário em camundongos. Os fragmentos de tumor (2 a 3 mm de diâmetro) foram colhidos de camundongos estoque e dinoculados na frente direita traseira de cada camundongo nu BALB/c bege fêmea, para o desenvolvimento do tumor. O tamanho do tumor e o peso corporal foram medidos em dias designados. O tamanho do tumor foi medido com um paquímetro eletrônico e o volume do tumor foi calculado como o produto do comprimento * largura² * 0,5. Os camundongos foram aleatorizados pelo tamanho do tumor em grupos de tratamento quando o volume do tumor atingiu cerca de 200 mm³ e o Composto 5 foi administrado por via oral (BID) em doses determinadas.

EFICÁCIA ANTITUMORAL DO COMPOSTO 5 EM MODELOS DE TUMOR DE XENOENXERTO

[0408] A eficácia antitumoral do Composto 5 foi avaliada em vários modelos de xenoenxertos tumorais representando populações de câncer nas quais está implicada a desregulação do RET.

[0409] Modelo de Carcinoma Medular da Tireoide TT

[0410] A mutação C634W do RET nas células TT está subjacente ao mecanismo molecular para o crescimento do tumor. Camundongos SCID/bege com tumores TT (no tamanho de tumor médio de cerca de 200 mm³) que receberam administração do Composto 5 por via oral BID durante 27 dias (Figura 4A). O grupo controle de camundongos recebeu apenas veículo. O volume do tumor (TMV) foi medido por paquímetro nos dias indicados e é mostrado em média ± sem na Figura 4A. As TMVs médias são significativamente mais baixas nos grupos tratados em comparação com o grupo controle (p <0,0001), conforme determinado pela ANOVA repetida bidirecional,

seguida por análise post hoc. A inibição do crescimento tumoral (TGI) foi calculada como $100\% * \{1 - [(TMV_{\text{tratado no último dia de tratamento}} - TMV_{\text{tratado no primeiro dia de tratamento}}) / (TMV_{\text{controle no último dia de tratamento}} - TMV_{\text{controle no primeiro dia de tratamento}})]\}$ quando $TMV_{\text{tratado no último dia de tratamento}} \geq TMV_{\text{tratado no primeiro dia de tratamento}}$. No caso do $TMV_{\text{tratado no último dia de tratamento}} < TMV_{\text{tratado no primeiro dia de tratamento}}$, a regressão tumoral (REG) foi calculada como $100\% * (1 - TMV_{\text{tratado no último dia de tratamento}} / TMV_{\text{tratado no primeiro dia de tratamento}})$. Neste estudo, o Composto 5 demonstrou a capacidade de induzir regressão tumoral de 27% e 35% na dose de 2 mg/kg BID e 5 mg/kg BID, respectivamente. O tamanho do tumor foi reduzido em 10 de 10 camundongos tratados com o Composto 5 em ambos os níveis de dose. O peso corporal dos camundongos foi medido nos dias designados dos camundongos, como mostrado na Figura 4B. Nenhuma perda de peso corporal ou anormalidade evidente foi observada em ambos os níveis de dose.

[0411] Inibição do crescimento de tumores BaF3 KIF5B-RET WT e de tumores BaF3 KIF5B-RET G810R após administração oral do Composto 5

[0412] Nos modelos de tumor de xenoenxerto BaF3 KIF5B-RET WT e BaF3 KIF5B-RET G810R, o crescimento do tumor é presumivelmente dependente da atividade extópica do RET. Camundongos SCID/bege com BaF3 KIF5B RET-WT (com tamanho médio de tumor de $\sim 210 \text{ mm}^3$) receberam administração do Composto 5 por via oral BID durante 10 dias (Figura 5A). O grupo controle de camundongos recebeu apenas veículo. O volume do tumor (TMV) foi medido por paquímetro nos dias indicados e é mostrado em média \pm sem na Figura 5A. Os TMVs médios são mais baixos nos grupos tratados com o composto 5 a 1 mg/kg BID ($p > 0,05$) e 5 mg/kg BID ($p < 0,0001$) em comparação com o grupo controle, conforme determinado por ANOVA repetida bidirecional seguida por análise post hoc. O Composto 5 demonstrou a capacidade de inibir o crescimento do tumor a 21% na dose de 1 mg/kg BID. O tratamento do Composto 5 com 5 mg/kg BID resultou em uma regressão do tumor de 63%, com redução do tamanho do tumor em 9 de 10

camundongos. O peso corporal dos camundongos foi medido nos dias designados dos camundongos, como mostrado na Figura 5B. Não foi observada perda de peso corporal ou anormalidade evidente nos grupos de tratamento do composto 5. Camundongos SCID/beige com BaF3 KIF5B RET-G810R (com tamanho médio de tumor de ~ 170 mm³) receberam administração do Composto 5 por via oral BID durante 14 dias (Figura 6A). O grupo controle de camundongos recebeu apenas veículo. O volume do tumor (TMV) foi medido por paquímetro nos dias indicados e é mostrado na média ± sem na Figura 6A. Os TMVs médios são mais baixos nos grupos tratados com o composto 5 com 1 mg/kg BID ($p > 0,05$), 5 mg/kg BID ($p < 0,0001$) e 10 mg/kg BID ($p < 0,0001$) em comparação com o grupo controle, conforme determinado por ANOVA bidirecional seguida por análise post hoc. O tratamento do composto 5 com 1 mg/mg BID inibiu o crescimento do tumor com um TGI de 22%. O tratamento do composto 5 com 5 mg/kg BID resultou em uma regressão do tumor de 39%, com redução do tamanho do tumor em 9 de 10 camundongos. O tratamento do composto 5 com 10 mg/kg BID resultou em regressão completa do tumor em 9 dos 9 camundongos. O peso corporal dos camundongos foi medido nos dias designados dos camundongos, como mostrado na Figura 6B. Não foi observada perda de peso corporal ou anormalidade evidente nos grupos de tratamento do composto 5 durante o período de tratamento.

[0413] Modelo de câncer colorretal derivado de xenoenxerto (PDX) do paciente CR1520

[0414] O CR1520 é um modelo PDX derivado de um paciente com câncer colorretal que abriga o gene de fusão *NCOA4-RET*. O tratamento de camundongos portadores de tumores CR1520 com o Composto 5 a 1 mg/kg BID por 21 dias resultou em inibição do crescimento tumoral com um TGI de 63%, com tumores crescendo de 187 mm³ a 872 mm³. Para comparação, os tumores cresceram de 187 mm³ para 2.044 mm³ no grupo tratado com veículo (Figura 7A). Tratamento de camundongos portadores de tumores CR1520 com o Composto 5 a 5 mg/kg BID durante 21 dias resultou em uma regressão do

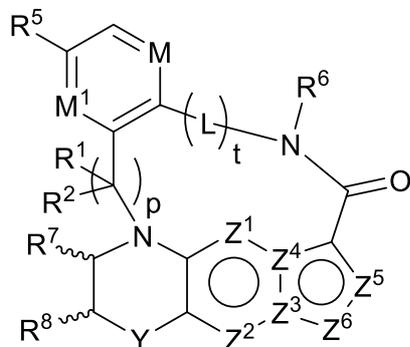
tumor, de 187 mm³ para 138 mm³, que corresponde a uma regressão do tumor de 26% (Figura 7A). Não foi observada perda de peso corporal após 21 dias de tratamento BID com o Composto 5 a 1 mg/kg BID ou 5 mg/kg BID (Figura 7B).

[0415] CTG-0838 Modelo NSCLC de Xenoenxerto Derivado de Paciente (PDX)

[0416] O CTG-0838 é um modelo PDX derivado de um paciente com câncer de pulmão de células não pequenas que abriga o gene de fusão *KIF5B-RET*. O tratamento de camundongos portadores de tumores CTG-0838 com o Composto 5 a 1 mg/kg BID e 2 mg/kg BID por 10 dias resultou em inibição do crescimento do tumor com um TGI de 71% e 76%, respectivamente (Figura 8A). Tratamento de camundongos portadores de tumores CTG-0838 com o Composto 5 a 5 mg/kg BID durante 10 dias resultou em uma regressão do tumor de 197 mm³ para 174 mm³, que corresponde a uma regressão do tumor de 12% (Figura 8A). Não foi observada perda de peso corporal após 10 dias de tratamento BID com o Composto 5 no 1, 2 ou 5 mg/kg BID (Figura 8B).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



I

caracterizado pelo fato de que

cada L é independentemente $-C(R^1)(R^2)-$ ou X; com a condição de que, quando t é 1, então L é $-C(R^1)(R^2)-$;

X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, ou -NO₂, ou R¹ e R² tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C₃-C₆ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, heterocicloalquila de 4 a 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituída por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -OR^e, -

OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^{eC}(O)R^f, -NR^{eC}(O)OR^f, -NR^{eC}(O)NR^{eR^f}, -NR^{eS}(O)R^f, -NR^{eS}(O)₂R^f, -NR^{eS}(O)NR^{eR^f}, -NR^{eS}(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

M é CR³ ou N;

M¹ é CR⁴;

cada R³, R⁴ e R⁵ é, independentemente, hidrogênio, deutério, halogênio, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^{cR^d}, -OC(=N)NR^{cR^d}, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^{cR^d}, -OS(O)₂NR^{cR^d}, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^{cR^d}, -S(O)₂NR^{cR^d}, -NR^{cR^d}, -NR^{cC}(O)R^d, -NR^{cC}(O)OR^d, -NR^{cC}(O)NR^{cR^d}, -NR^{cC}(=N)NR^{cR^d}, -NR^{cS}(O)R^d, -NR^{cS}(O)₂R^d, -NR^{cS}(O)NR^{cR^d}, -NR^{cS}(O)₂NR^{cR^d}, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^{cR^d}, -C(=N)NR^{cR^d}, -PR^{cR^d}, -P(O)R^{cR^d}, -P(O)₂R^{cR^d}, -P(O)NR^{cR^d}, -P(O)₂NR^{cR^d}, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, ou R⁴ e R⁵ tomados em conjunto com o anel ao qual estão ligados formam uma C₅-C₈ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, heteroarila mono ou bicíclica, C₅-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 8 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OC(=N)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^{eC}(O)R^f, -NR^{eC}(O)OR^f, -NR^{eC}(O)NR^{eR^f}, -NR^{eS}(O)R^f, -NR^{eS}(O)₂R^f, -NR^{eS}(O)NR^{eR^f}, -NR^{eS}(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

R⁶ é H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, ou -NO₂;

R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN ou -NO₂;

Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila mono ou bicíclica, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C₆-C₁₀

arila, ou heteroarila mono ou bicíclica é opcionalmente substituído por um halogênio, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, ou $-P(O)_2OR^e$;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^e e R^f é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, deutério, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, C_6 - C_{10} arila, heteroarila de 5 a 7 membros;

cada um dos Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é, independentemente, N, NH, C ou CH;

p é 1, 2, 3 ou 4; e

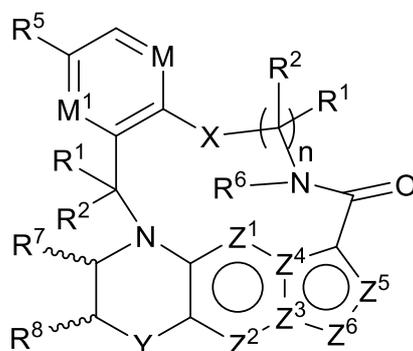
t é 1, 2, 3, 4 ou 5;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que p é 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que t é 3 ou 4.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula II



II

em que

M é CR³ ou N;

M¹ é CR⁴;

X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

cada R¹ e R² é, independentemente, H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; ou R¹ e R² tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados formam uma C₃-C₆ cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila e C₆-C₁₀ arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -

OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

R³, R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C₁-C₆ alquila, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NHC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquila)₂ ou -CF₃;

R⁶ é H, C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros;

R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆

alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂;

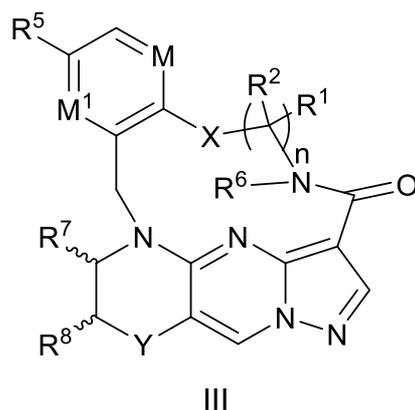
Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰;

R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆

alquila), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6 \text{ alquila}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{P}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6 \text{ alquila}$ ou $-\text{P}(\text{O})_2\text{OC}_1\text{-C}_6 \text{ alquila}$;
 cada um dos Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é, independentemente, N, NH, C ou CH; e

n é 1, 2 ou 3.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula III



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 2 ou 3.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula IV ou V

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H, deutério, C_1-C_6 alquila ou halogênio.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H ou Cl.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^5 é F.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é H.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é H.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é C_1-C_6 alquila.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é H, e R^2 é C_1-C_6 alquila; ou R^1 é C_1-C_6 alquila e R^2 é H; ou R^1 é H ou C_1-C_6 alquila, e R^2 é H; ou R^1 é H, e R^2 é C_3-C_7 cicloalquila; ou R^1 é C_3-C_7 cicloalquila, e R^2 é H.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 e R^8 combinam-se para formar uma cicloalquila de 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, $-OC_1-C_6$ alquila, $-OC_1-C_6$ alquil(C_6-C_{10} arila), $-NH_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alquila, $-OC(O)N(C_1-C_6$ alquila) $_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6$ alquila), -

OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

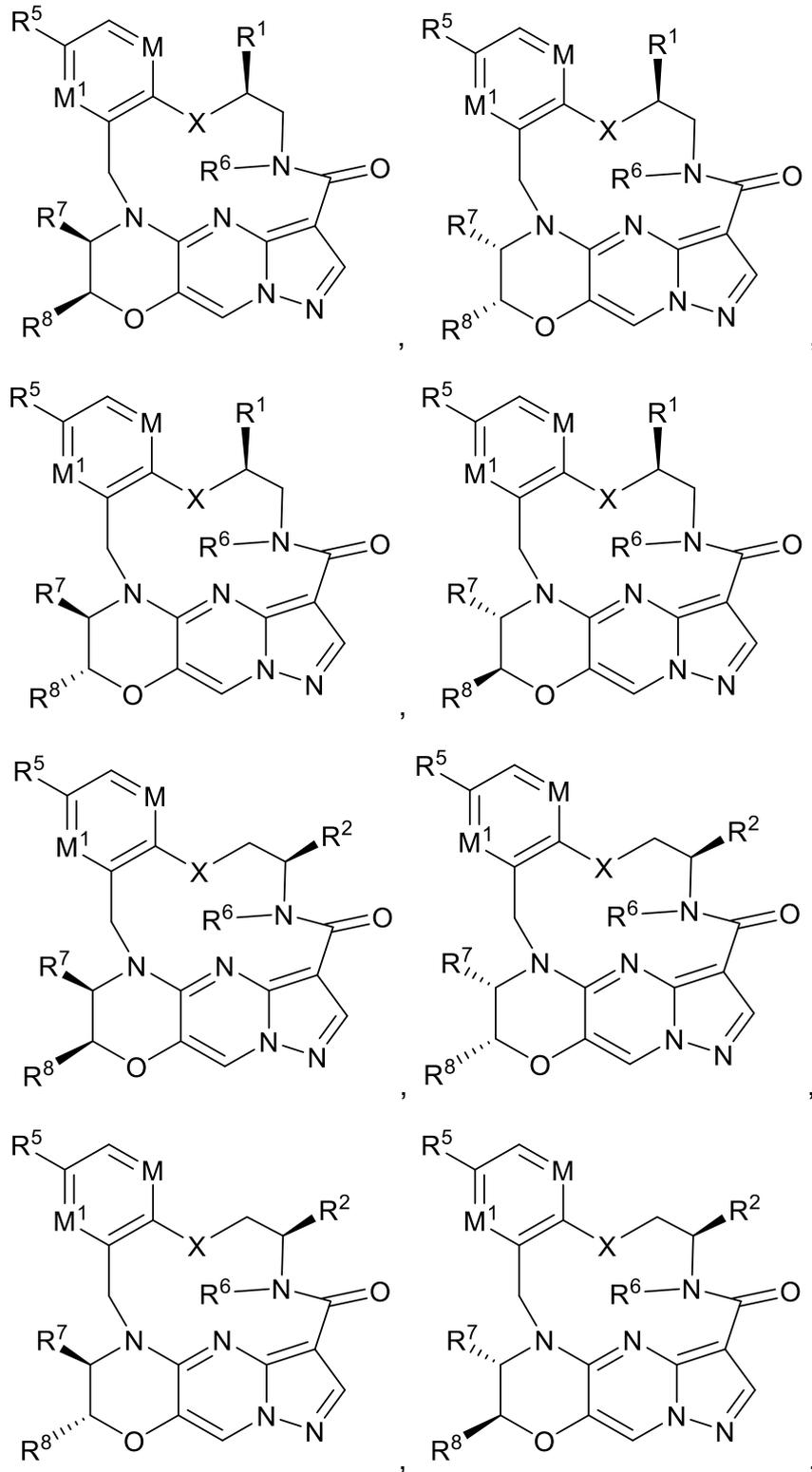
22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆

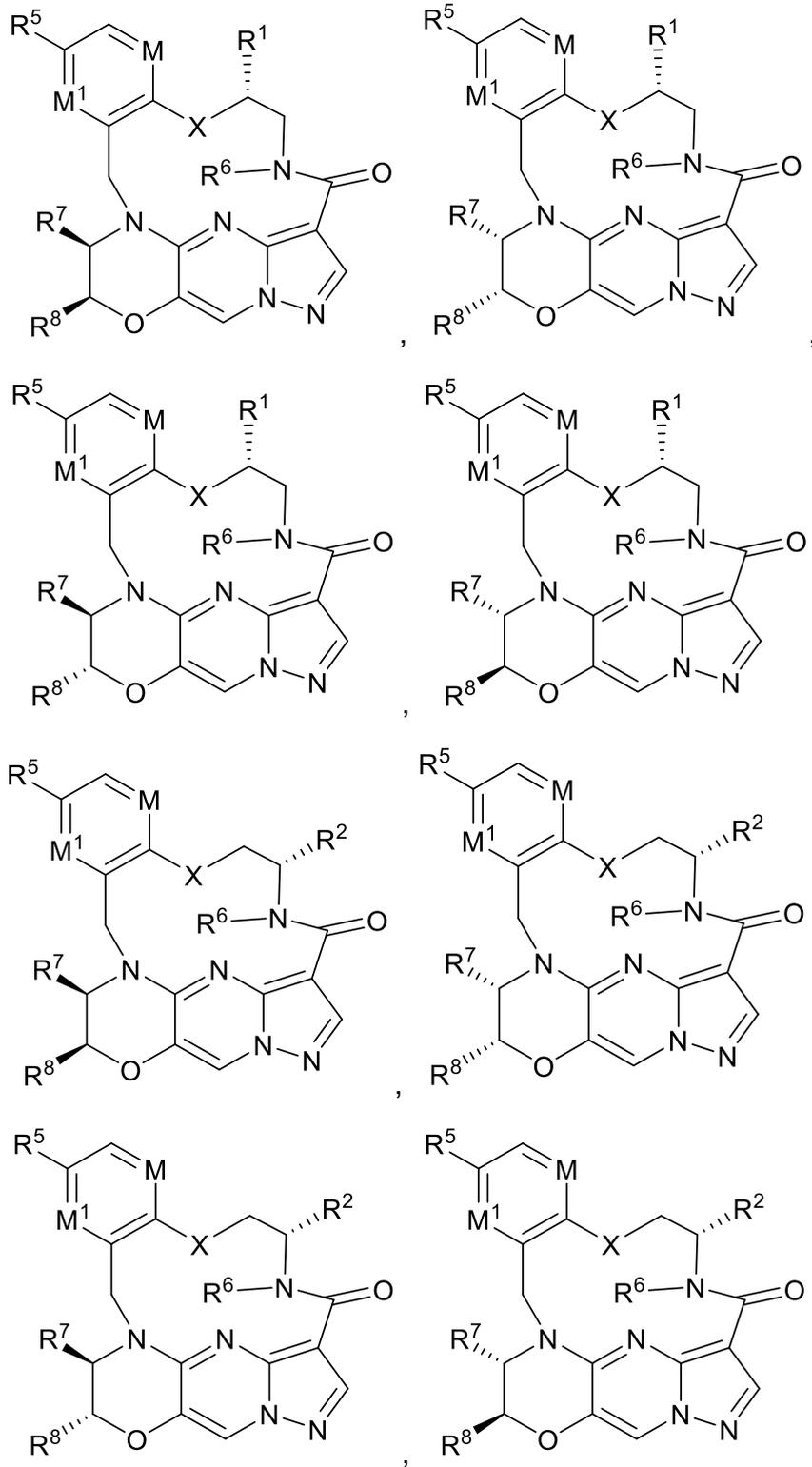
alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

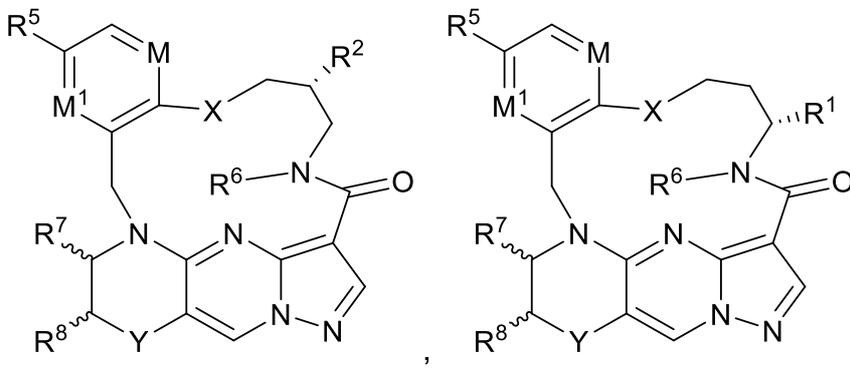
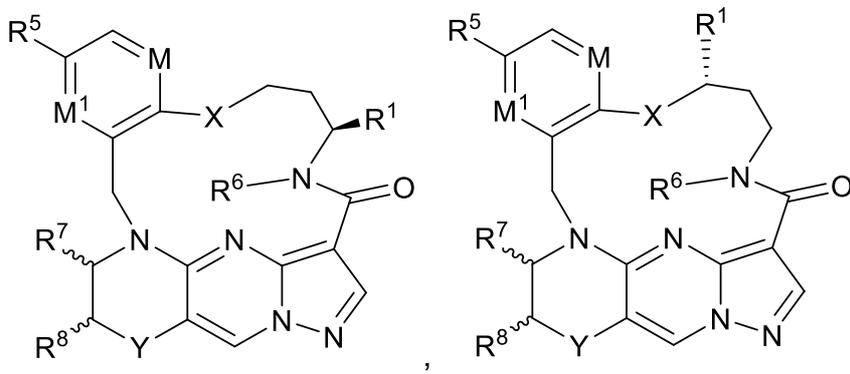
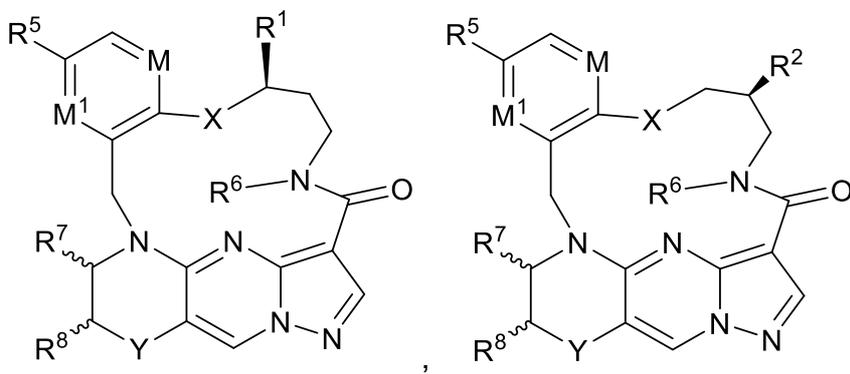
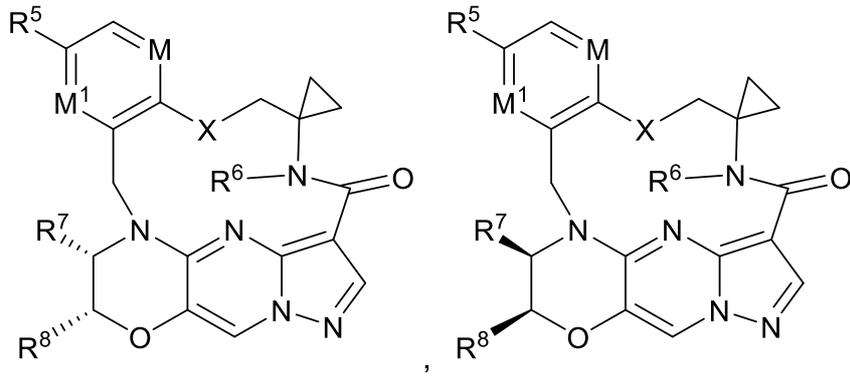
23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de tetra-hidrofurano.

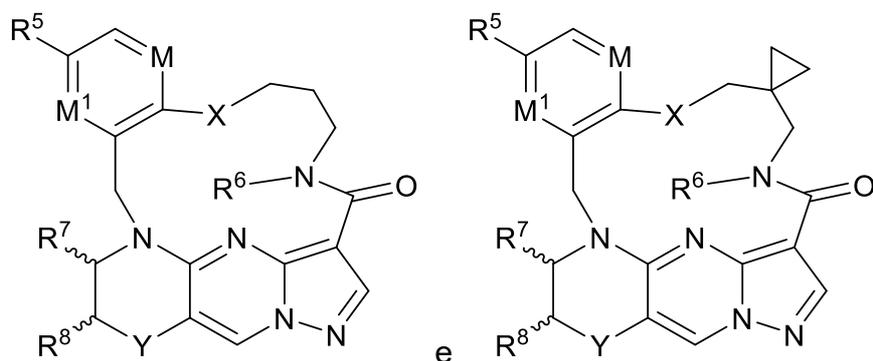
24. Composto, de acordo com a reivindicação 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel ciclobutano, anel ciclopentano ou anel ciclo-hexano.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:









em que

M é CR³ ou N;

M¹ é CR⁴;

X é O, S, S(O) ou S(O)₂;

R¹ e R² são cada um, independentemente, H, deutério, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ cicloalquila e C₆-C₁₀ arila é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila),

-N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros;

R³, R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H, flúor, cloro, bromo, C₁-C₆ alquila, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NHC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquila)₂ ou -CF₃;

R⁶ é H, C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros;

R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros; em que cada átomo de hidrogênio em C₃-C₇ cicloalquila, uma heterocicloalquila de 5 a 8 membros, C₆-C₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 7 membros, é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH₂,

-S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -P(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ alquila, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ alquila, -CN ou -NO₂;

Y é O, S, NR⁹ ou CR⁹R¹⁰; e

R⁹ e R¹⁰ são cada um, independentemente, H, deutério, halogênio ou C₁-C₆ alquila, em que cada átomo de hidrogênio em C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído por um halogênio, -OH, -OC₁-C₆ alquila, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)C₁-C₆

alquila, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)OH$, $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHC(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-NHS(O)_2C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)NH_2$, $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-C(O)NH_2$, $-P(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)_2N(C_1-C_6 \text{ alquila})_2$, $-P(O)OC_1-C_6 \text{ alquila}$ ou $-P(O)_2OC_1-C_6 \text{ alquila}$.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que M é CR³.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 25 ou 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é H ou F.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 25, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que M é N.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que M¹ é CR⁴.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é H, deutério, C₁-C₆ alquila ou halogênio.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 31, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H ou Cl.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 32, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^5 é F.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 33, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é H.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 34, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é C₁-C₆ alquila.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 33, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é C₁-C₆ alquila; ou C₃-C₇ cicloalquila.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 36, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 e R^8 combinam-se para formar um cicloalquila de 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na cicloalquila de 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆

alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 36, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que cada átomo de hidrogênio na heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros é, independentemente, opcionalmente substituído por deutério, halogênio, -OH, -CN, -OC₁-C₆ alquila, -OC₁-C₆ alquil(C₆-C₁₀ arila), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ alquila), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ alquila, -OS(O)₂C₁-C₆ alquila, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)C₁-C₆ alquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OC₁-C₆ alquila, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ alquila, -NHS(O)₂C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)C₁-C₆ alquila, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂C₁-C₆ alquila, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆

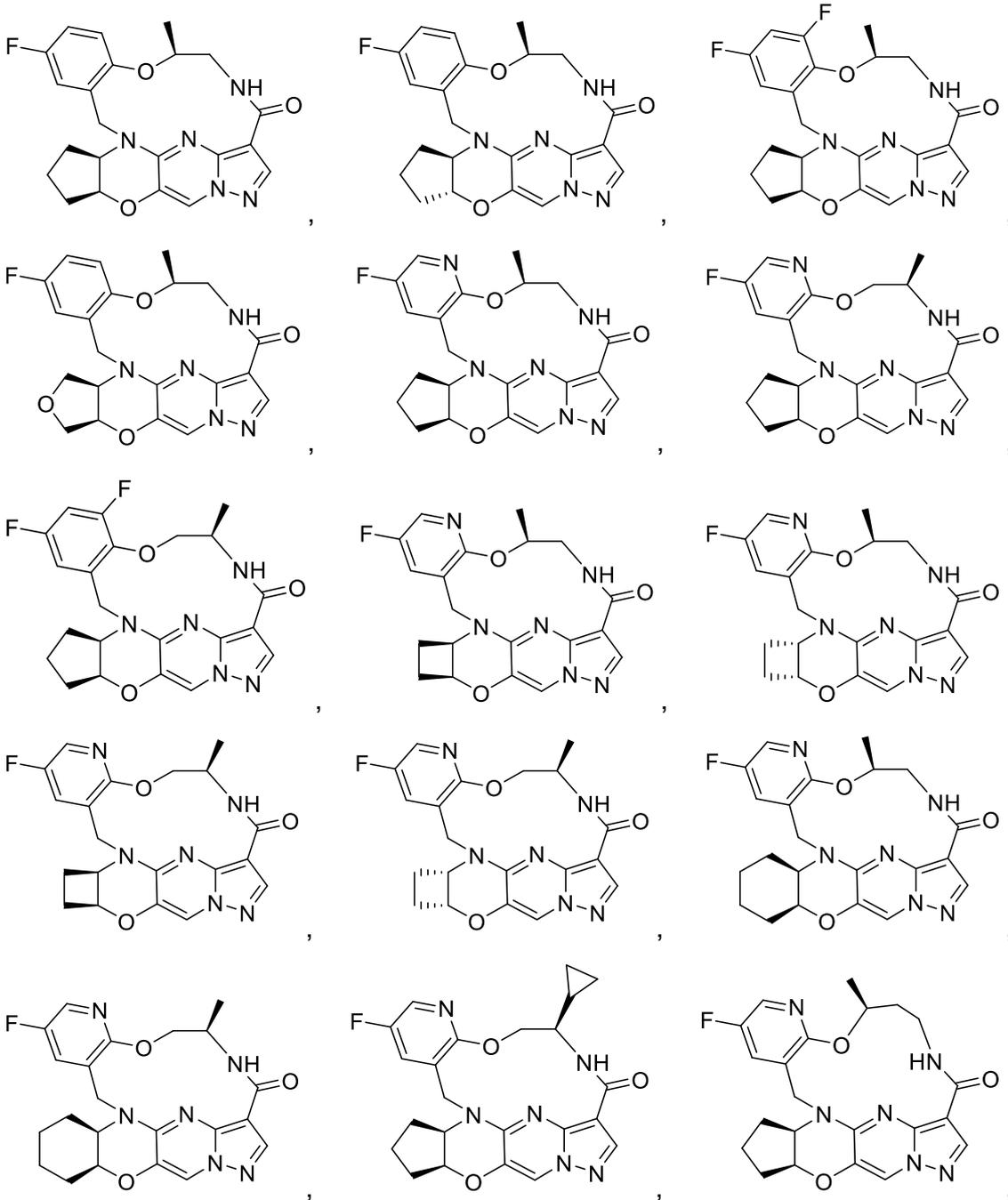
alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -N(C₁-C₆ alquil)S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -C(O)C₁-C₆ alquila, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alquila, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquila), -C(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -SC₁-C₆ alquila, -S(O)C₁-C₆ alquila, -S(O)₂C₁-C₆ alquila, -S(O)NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -S(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ alquila)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ alquila), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ alquila)₂, -P(O)(C₁-C₆ alquila)₂, C₃-C₆ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 3 a 7 membros.

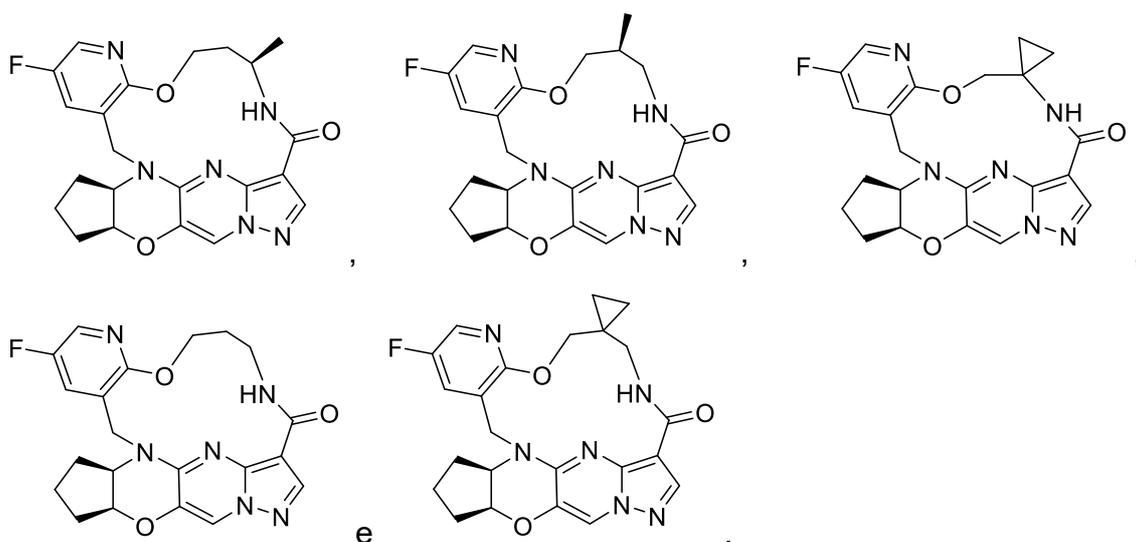
39. Composto, de acordo com a reivindicação 38, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel de tetra-hidrofurano.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸ combinam-se para formar um anel ciclobutano, anel ciclopentano ou anel ciclo-hexano.

41. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é O.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em





ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

43. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente pelo menos um diluente, veículo ou excipiente.

44. Método para tratar câncer caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

45. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

46. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para tratar câncer.

47. Método para inibir RET ou SRC caracterizado pelo fato de que compreender colocar uma célula que compreende uma ou mais de tais quinases em contato com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto,

de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e/ou com pelo menos uma composição farmacêutica da divulgação, em que o contato é *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de câncer em um paciente.

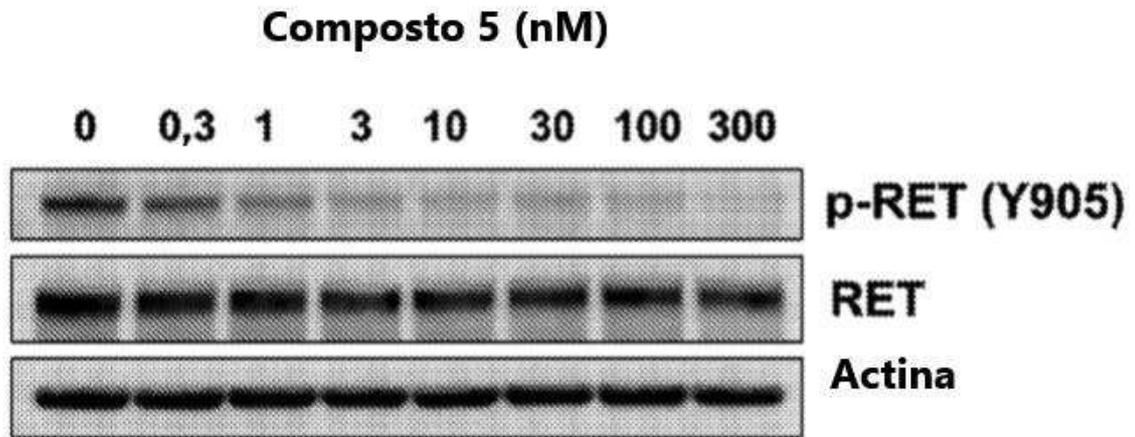


FIG. 1

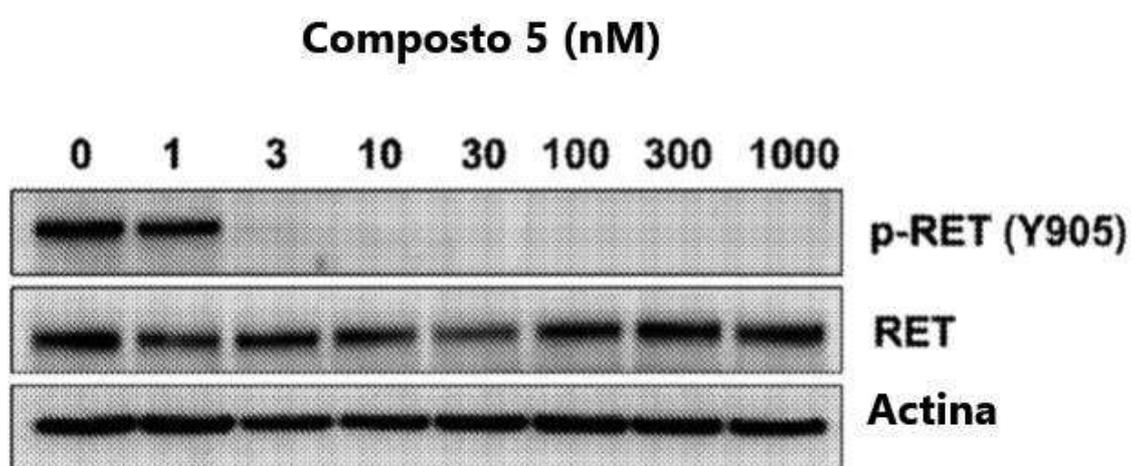
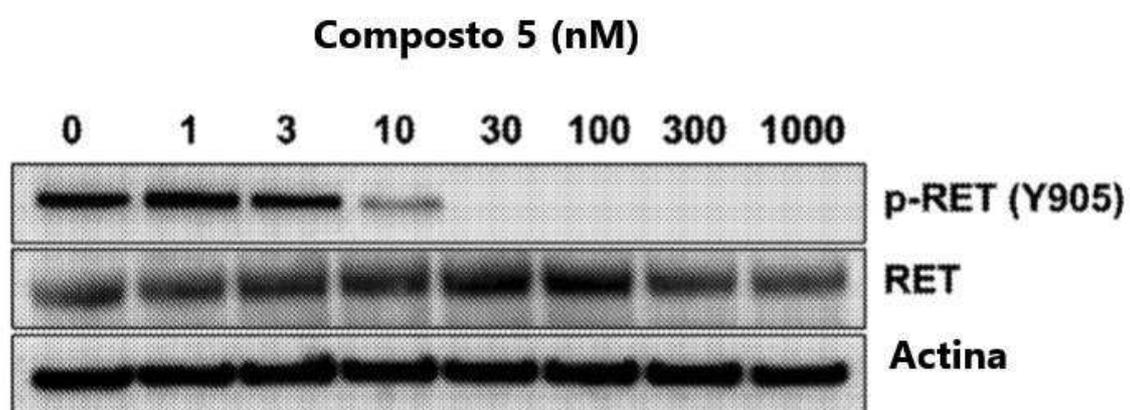
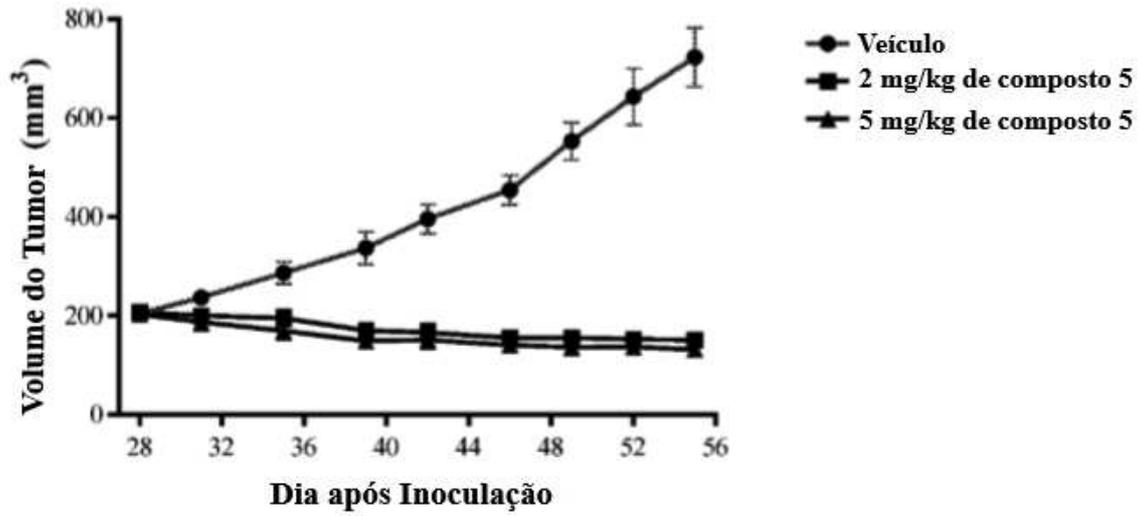
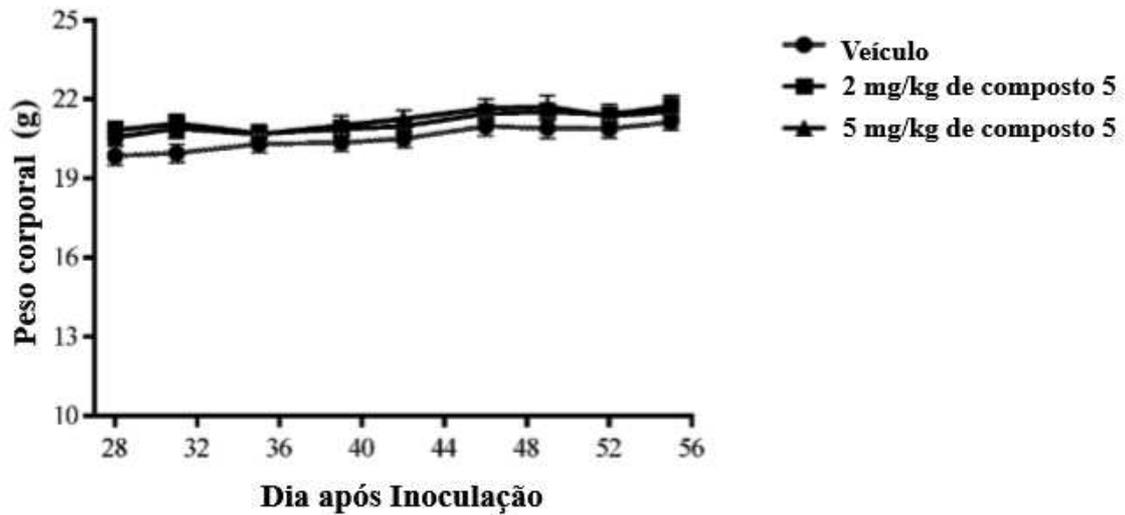
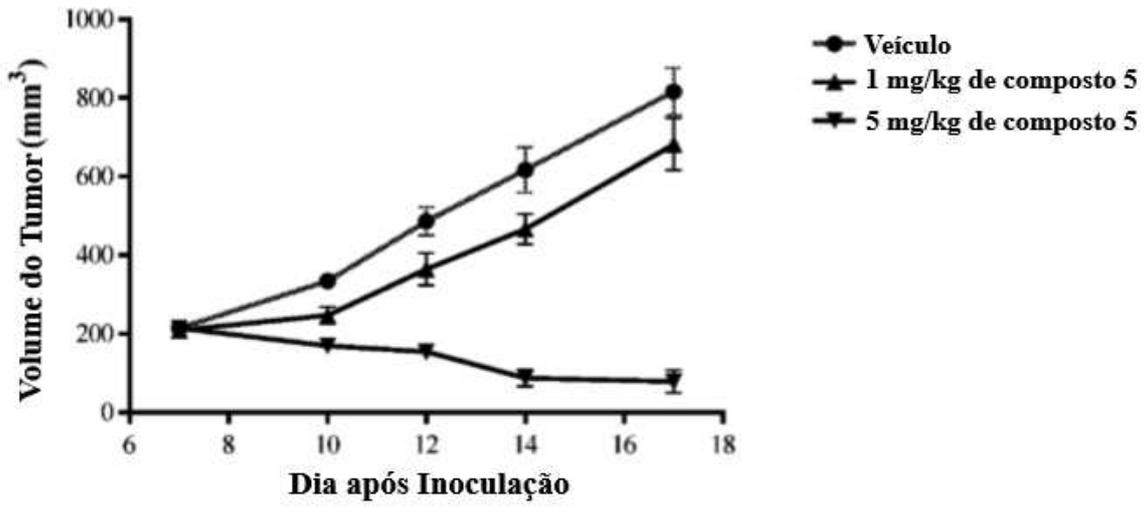
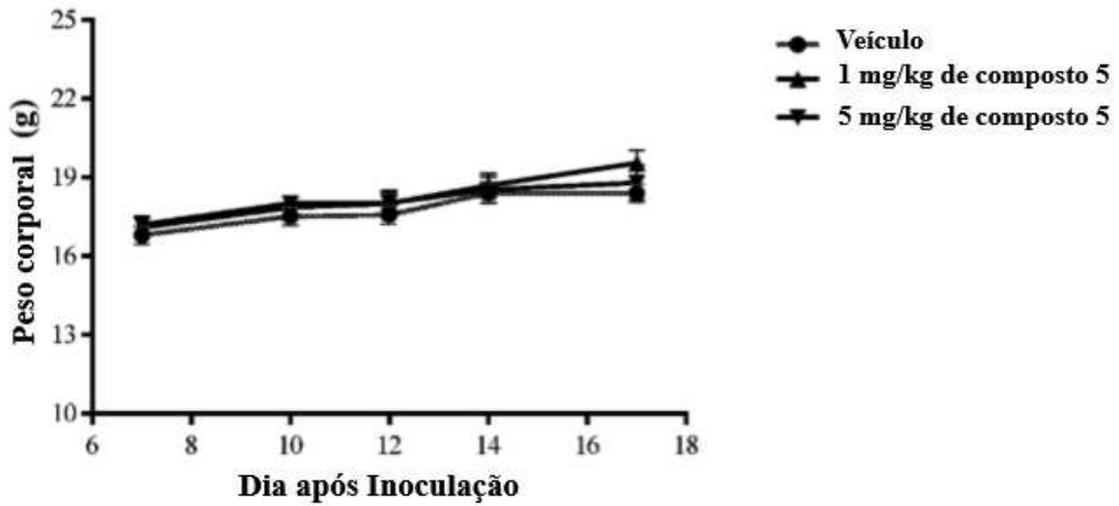


FIG. 2

**FIG. 3**

**FIG. 4A****FIG. 4B**

**FIG. 5A****FIG. 5B**

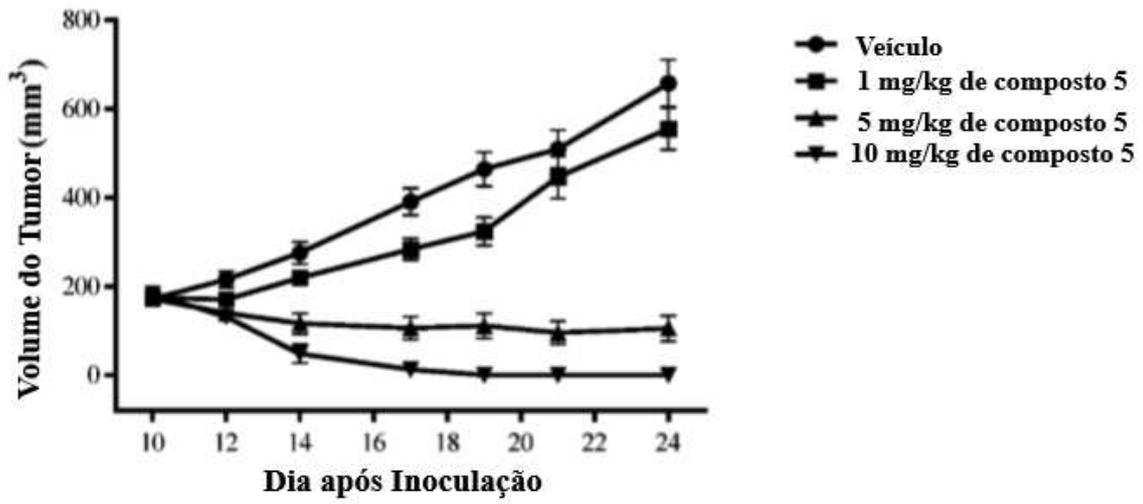


FIG. 6A

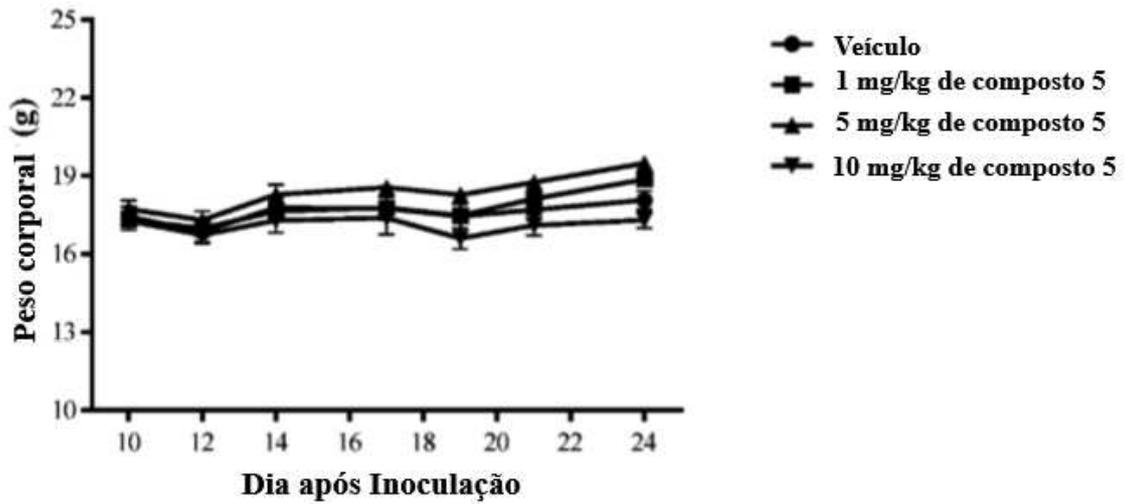
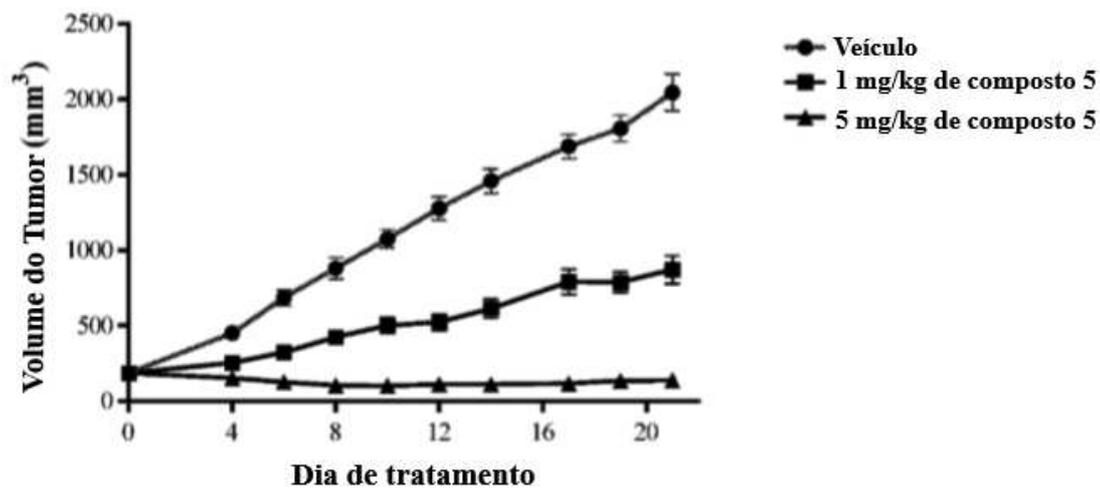
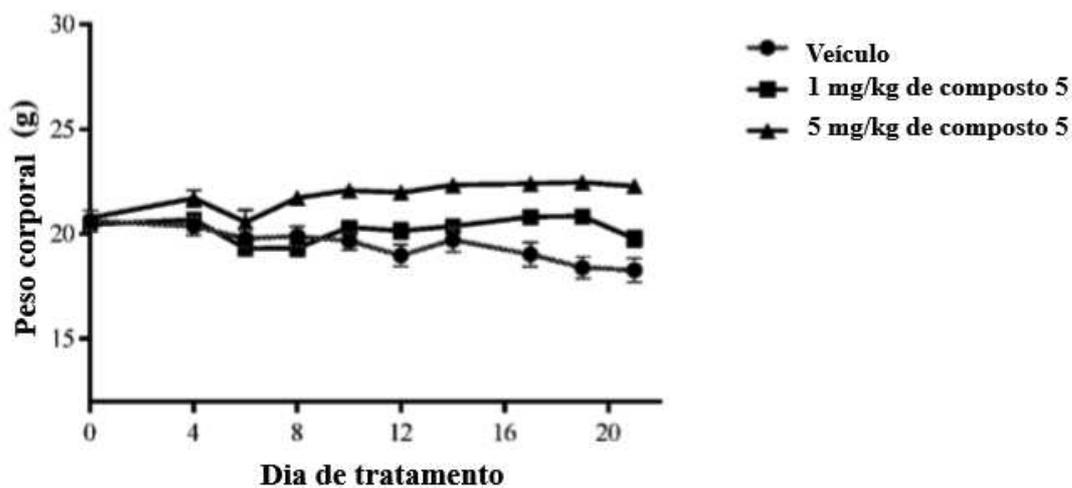


FIG. 6B

**FIG. 7A****FIG. 7B**

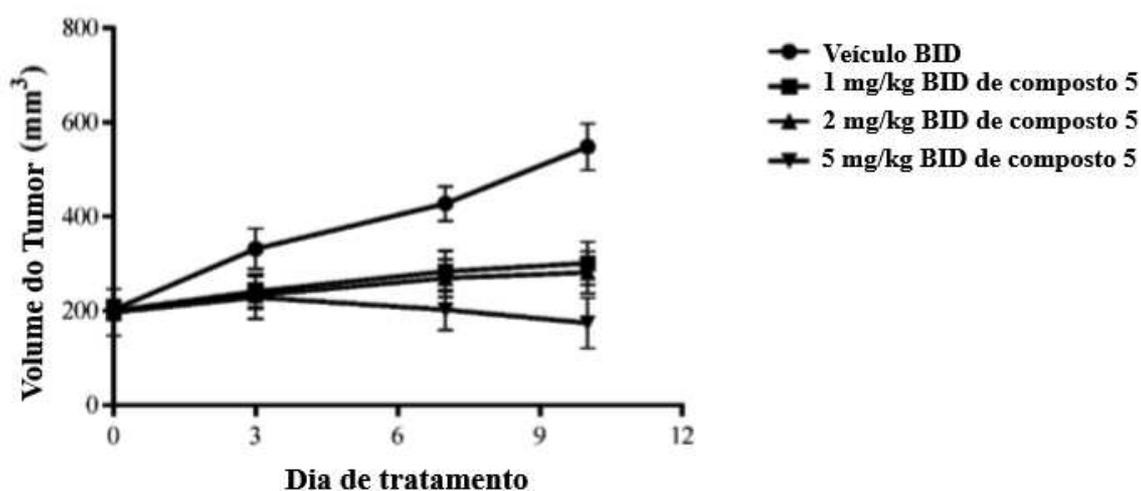


FIG. 8A

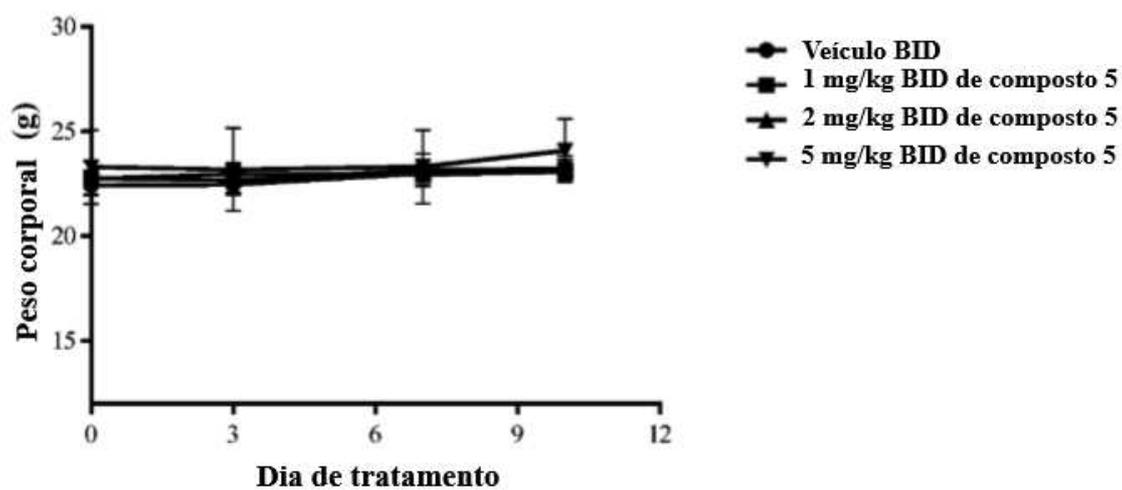


FIG. 8B

RESUMO

“COMPOSTOS MACROCÍCLICOS PARA TRATAR
DOENÇA”

A presente divulgação refere-se a certos derivados macrocíclicos, composições farmacêuticas que os contêm e métodos de usá-los para tratar doenças, como câncer.