



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

**(21) BR 112020000962-8 A2**



**(22) Data do Depósito: 18/07/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 14/07/2020**

---

**(54) Título:** COMPOSTOS DE 1,8-NAFTIRIDINONA E USOS DOS MESMOS

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/4985; C07D 471/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 18/07/2017 US 62/534,185.

**(71) Depositante(es):** NUVATION BIO INC..

**(72) Inventor(es):** SON MINH PHAM; JIYUN CHEN; AMANTULLAH ANSARI; PRADEEP S. JADHAVAR; VARSHAVEKUMAR S. PATIL; FARHA KHAN; SREEKANTH A. RAMACHANDRAN; ANIL KUMAR AGARWAL; SARVAJIT CHAKRAVARTY.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018042776 de 18/07/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/018583 de 24/01/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 16/01/2020

**(57) Resumo:** São fornecidos compostos de 1,8-naftiridinona como moduladores de um receptor de adenosina. Os compostos podem encontrar uso como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças mediadas através de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G e podem encontrar uso particular em oncologia.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE 1,8-NAFTIRIDINONA E USOS DOS MESMOS**".

**REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos N° 62/534.185, depositado em 18 de julho de 2017, cujo conteúdo é incorporado por referência na íntegra.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[0002] A presente invenção se refere, de modo geral, a produtos terapêuticos para tratamento mediado através de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G (em inglês, G-Protein-Coupled Receptor - GPCR) e, mais particularmente, a compostos que inibem um receptor de adenosina (tal como um antagonista de A<sub>2A</sub>). A invenção também fornece composições farmacologicamente aceitáveis que compreendem tais compostos e métodos de uso dos compostos ou composições no tratamento de uma doença associada a uma via de sinalização de GPCR.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[0003] Os receptores de adenosina (em inglês, Adenosine Receptors - ARs) estão distribuídos por todo o corpo e são responsáveis por inúmeras funções biológicas. Os sete receptores acoplados à proteína G da transmembrana (GPCRs) foram divididos em quatro subtipos diferentes: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub>. Os ARs A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> estimulam a atividade de adenilil ciclase, induzindo a um aumento dos níveis de cAMP. Os ARs A<sub>2A</sub> têm uma localização tecidual distinta, vias bioquímicas diferentes e perfis farmacológicos específicos.

[0004] A adenosina é um dos neuromoduladores mais importantes do corpo humano, tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico. A adenosina é liberada a partir das células tumorais e sua concentração no fluido extracelular dos tumores pode atingir níveis imunossupressores (Blay *et al.* (1997), *Cancer Res.*, 57 (13), pá-

ginas 2602-5). O fluido extracelular de carcinomas sólidos contém concentrações imunossupressoras de adenosina. *Id.* Este aumento na concentração de adenosina é um resultado de aumentos nas enzimas CD73 (ecto-5'-nucleotidase) e CD39 (nucleosídeo de trifosfato desfosforilase), as quais responsáveis pela catabolização direta de ATP em adenosina. Estas regulações positivas são desencadeadas pela hipóxia e pela geração de HIF-1a. Altos níveis de adenosina em torno das células tumorais atuam para regular diversas células imunes (e.g., células T CD4<sup>+</sup> e células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas) através da ativação de vários subtipos de receptores de adenosina, porém, particularmente de receptores A<sub>2A</sub>, resultando na supressão de atividades pró-inflamatórias e regulação positiva de moléculas anti-inflamatórias e células imunorreguladoras (Kumar *et al.* (2013), Adenosine as an endogenous immunoregulator in cancer pathogenesis: where to go? *Purinergic Signal.*, 9(2), páginas 145-65 e Sitkowsky *et al.*, Hostile, hypoxia-A2-adenosinergic tumor biology as the next barrier to overcome for tumor immunologists. *Cancer Immunol. Res.* 2(7), páginas 598-605; Ohta (2016), A Metabolic Immune Checkpoint: Adenosine in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology.*, 7 artigo# 109, páginas 1-11). Foi demonstrado que células T do receptor antigênico quimérico (em inglês, Chimeric Antigen Receptor - CAR) regulam positivamente ARs A<sub>2A</sub> por meio de estimulação específica para antígeno *in vitro* e *in vivo* (Beavls (2017), Targeting the Adenosine 2A Receptor Enhances Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy. *J of Clin Invest.* 127 (3): páginas 929-941).

[0005] A sobrevivência de células cancerosas depende de sua capacidade de evitar ataques pelo sistema imunológico. Além disso, as células tumorais podem superar o sistema imunológico para facilitar a sobrevivência e metástase do tumor. A adenosina, cuja concentração aumenta nas regiões hipóxicas dos tumores sólidos, foi reconhecida

como capaz de interferir no reconhecimento das células tumorais pelas células efectoras citolíticas do sistema imunológico (Tuite e Riss (2013). Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12(8) páginas 1335-52, Popoli *et al.* (2002). Blockade of striatal adenosine A<sub>2A</sub> receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity: possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum, *J. Neurosci*, 22(5) páginas 1967-75, Gessi *et al.* (2011). Adenosine receptors and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1808(5), páginas 1400-12).

[0006] Embora todos os receptores de adenosina tenham agora um número crescente de funções biológicas reconhecidas em tumores, os subtipos A<sub>2A</sub> e A<sub>3</sub> parecem alvos promissores para desenvolvimento terapêutico. Em particular, a ativação dos receptores A<sub>2A</sub> leva a efeitos imunossupressores, os quais diminuem a imunidade antitumoral e, deste modo, incentivam o crescimento do tumor.

[0007] O receptor A<sub>2B</sub> é outro alvo potencial para o desenvolvimento terapêutico. Acredita-se que a estimulação autócrina/parácrina de A<sub>2B</sub> expresso em células tumorais aumenta seu potencial metastático e o bloqueio de A<sub>2B</sub> pode reduzir a metástase tumoral de maneira imune-independente (Beavis *et al.* (2013). Blockade of A<sub>2A</sub> receptors potently suppresses the metabolism of CD73<sup>+</sup> Tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 110(36) páginas 14711-6). A expressão de A<sub>2B</sub> também se correlaciona com a sobrevida sem recidiva (em inglês, Relapse-Free Survival - RFS) em câncer de mama triplo negativo, sugerindo que esta via pode ser clinicamente relevante. O bloqueio de A<sub>2B</sub> também tem o potencial de modular as propriedades imunossupressoras de células imunes associadas a tumores, incluindo células dendríticas e células supressoras derivadas de mieloides (em inglês, Myeloid-Derived Suppressor Cells - MDSCs) (Cekic *et al.* (2011). Adenosine A2B receptor blockade



[0011] Em outro aspecto, é fornecido um método para qualquer um ou mais de: (a) tratamento de uma doença, tal como uma doença proliferativa, em um indivíduo que precisa do mesmo; (b) aumento de uma resposta imune em um indivíduo que precisa do mesmo; (c) inibição de metástase tumoral em um indivíduo que precisa do mesmo; (d) modulação da atividade de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G em um indivíduo que precisa do mesmo; (e) modulação da atividade de um receptor de adenosina, tal como um receptor  $A_{2A}$ , em um indivíduo que precisa do mesmo; e (f) aumento da atividade de uma célula assassina natural em um indivíduo que precisa do mesmo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores. Em algumas modalidades, é fornecido um método para qualquer um ou mais de: (a) tratamento de uma doença, tal como uma doença proliferativa, em um indivíduo que precisa do mesmo; (b) aumento de uma resposta imune em um indivíduo que precisa do mesmo; (c) inibição de metástase tumoral em um indivíduo que precisa do mesmo; (d) modulação da atividade de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G em um indivíduo que precisa do mesmo; (e) modulação da atividade de um receptor de adenosina, tal como um receptor  $A_{2A}$ , em um indivíduo que precisa do mesmo; e (f) aumento da atividade de uma célula assassina natural em um indivíduo que precisa do mesmo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um tautômero do mesmo, ou um ou um sal de qualquer um dos anteriores. Em um aspecto, o composto de fórmula (I), ou um tautômero do mesmo ou um sal de qualquer um dos anteriores, é administrado ao indivíduo em combinação com outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou um tautômero ou isômero

do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, é administrado ao indivíduo em combinação com outro agente terapêutico. Em um aspecto adicional dos métodos, o composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo é um composto de fórmula (II) ou (III), ou um tautômero do mesmo ou um sal de qualquer um dos anteriores. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, é um composto da fórmula (II) ou (III), ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores.

[0012] Também são fornecidas composições farmacêuticas que compreendem (A) um composto detalhado aqui, tal como um composto de fórmula (I), ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou um composto de fórmula (II), ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou um composto de fórmula (III), ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, e (B) um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades, são fornecidas composições farmacêuticas que compreendem (A) um composto detalhado aqui, tal como um composto de fórmula (I), ou um tautômero do mesmo, ou um sal de qualquer um dos anteriores, ou um composto de fórmula (II), ou um tautômero do mesmo, ou um sal de qualquer um dos anteriores, ou um composto de fórmula (III), ou um tautômero do mesmo, ou um sal de qualquer um dos anteriores, e (B) um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Também são fornecidos kits que compreendem um composto detalhado aqui ou um tautômero ou isômero ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores e instruções de uso. Também são fornecidos kits que compreendem um composto detalha-

do aqui ou um sal do mesmo e instruções de uso. Um composto detalhado aqui ou um tautômero ou isômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, também é fornecido para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer. Os compostos conforme detalhados aqui ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos também são fornecidos para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

### ***Definições***

[0013] Para uso aqui, a menos que claramente indicado de outra forma, o uso dos termos "um", "uma" e assim por diante se refere a um(a) ou mais.

[0014] "Alquenila", conforme usado aqui, se refere a uma cadeia de hidrocarboneto univalente linear ou ramificada insaturada, ou combinações das mesmas, que tem pelo menos um ponto de insaturação olefínica (*i.e.*, que tem pelo menos uma porção da fórmula C=C) e que tem o número de átomos de carbono designado (*i.e.*, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> significa dois a dez átomos de carbono). O grupo alquenila pode estar nas configurações "cis" ou "trans" ou, alternativamente, nas configurações "E" ou "Z". Grupos alquenila particulares são aqueles que têm 2 a 20 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquenila"), que têm 2 a 8 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquenila"), que têm 2 a 6 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila") ou que têm 2 a 4 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenila"). Exemplos de alquenila incluem, porém sem limitações, grupos tais como etenila (ou vinila), prop-1-enila, prop-2-enila (ou alila), 2-metilprop-1-enila, but-1-enila, but-2-enila, but-3-enila, buta-1,3-dienila, 2-metilbuta-1,3-dienila, homólogos e isômeros dos mesmos e assim por diante.

[0015] O termo "alquila" se refere a e inclui estruturas de hidrocarboneto univalentes lineares e ramificadas saturadas, e combinações

das mesmas, que têm o número de átomos de carbono designado (*i.e.*, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa um a dez carbonos). Grupos alquila particulares são aqueles que têm 1 a 20 átomos de carbono (uma "C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquila"). Grupos alquila mais particulares são aqueles que têm 1 a 8 átomos de carbono (uma "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila"), 3 a 8 átomos de carbono (uma "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila"), 1 a 6 átomos de carbono (uma "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila"), 1 a 5 átomos de carbono (uma "C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquila") ou 1 a 4 átomos de carbono (uma "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila"). Exemplos de alquila incluem, porém sem limitações, grupos tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, homólogos e isômeros dos mesmos, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e assim por diante.

[0016] "Alquilenos", conforme usado aqui, se refere aos mesmos resíduos que alquila, mas que têm bivalência. Grupos alquilenos particulares são aqueles que têm 1 a 6 átomos de carbono (um "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos"), 1 a 5 átomos de carbono (um "C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquilenos"), 1 a 4 átomos de carbono (um "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilenos") ou 1 a 3 átomos de carbono (um "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos"). Exemplos de alquilenos incluem, porém sem limitações, grupos tais como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) e assim por diante.

[0017] "Alquinila", conforme usado aqui, se refere a uma cadeia de hidrocarboneto univalente linear ou ramificada insaturada, ou combinações das mesmas, que tem pelo menos um ponto de insaturação acetilênica (*i.e.*, que tem pelo menos uma porção da fórmula C≡C) e que tem o número de átomos de carbono designado (*i.e.*, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> significa dois a dez átomos de carbono). Grupos alquinila particulares são aqueles que têm 2 a 20 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquinila"), que têm 2 a 8 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquinila"), que têm 2 a 6 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila") ou que têm 2 a 4 átomos de carbono (uma "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinila"). Exemplos de alquinila incluem, porém sem limitações, grupos tais como etinila (ou acetilenila), prop-1-

inila, prop-2-inila (ou propargila), but-1-inila, but-2-inila, but-3-inila, homólogos e isômeros dos mesmos e assim por diante.

[0018] O termo "arila" se refere a e inclui grupos hidrocarboneto aromáticos poli-insaturados. Arila pode conter anéis fundidos adicionais (e.g., a partir de 1 a 3 anéis) incluindo, adicionalmente, anéis fundidos de arila, heteroarila, cicloalquila e/ou heterociclila. Em uma variação, o grupo arila contém a partir de 6 a 14 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos arila incluem, porém sem limitações, fenila, naftila, bifenila e assim por diante.

[0019] Os termos "cicloalquila" ou "carbociclo" são usados alternadamente e se referem a e incluem estruturas de hidrocarboneto univalentes cíclicas, as quais podem ser totalmente saturadas, mono- ou poli-insaturadas, mas as quais são não aromáticas, que têm o número de átomos de carbono designado (e.g., C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa um a dez carbonos). Grupos cicloalquila ou carbociclos podem consistir em um anel, tal como ciclo-hexila, ou múltiplos anéis, tal como adamantila, porém, exclui grupos arila. Uma cicloalquila ou carbociclo que compreende mais de um anel pode ser fundida, espiro ou ligada em ponte, ou combinações dos mesmos. Uma cicloalquila ou carbociclo preferido é um hidrocarboneto cíclico que tem a partir de 3 a 13 átomos de carbono no anel. Uma cicloalquila ou carbociclo mais preferido é um hidrocarboneto cíclico que tem a partir de 3 a 8 átomos de carbono no anel (uma "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila"). Exemplos de grupos cicloalquila ou carbociclos incluem, porém sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, 1-ciclo-hexenila, 3-ciclo-hexenila, ciclo-heptila, norbornila e assim por diante.

[0020] "Halo" ou "halogênio" se refere a elementos da série do Grupo 17 que têm um número atômico de 9 a 85. Grupos halo preferidos incluem flúor, cloro, bromo e iodo. Onde um resíduo é substituído por mais de um halogênio, ele pode ser referido ao usar um prefixo

que corresponde ao número de porções halogênio ligadas, *e.g.*, di-haloarila, di-haloalquila, tri-haloarila, etc., se referem à arila e alquila substituída por dois ("di") ou três ("tri") grupos halo, os quais pode ser, mas não necessariamente, os mesmos halo; assim, 4-cloro-3-fluorofenila está dentro do escopo de di-haloarila. Um grupo alquila no qual cada hidrogen é substituído por um grupo halo é denominado como uma "per-haloalquila." Um grupo per-haloalquila preferido é trifluoroalquila (-CF<sub>3</sub>). Similarmente, "per-haloalcóxi" se refere a um grupo alcóxi no qual um halogênio toma o lugar de cada H no hidrocarboneto, constituindo a porção alquila do grupo alcóxi. Um exemplo de um grupo per-haloalcóxi é trifluorometóxi (-OCF<sub>3</sub>).

[0021] O termo "heteroarila" se refere a e inclui grupos cíclicos aromáticos insaturados que têm a partir de 1 a 10 átomos de carbono no anel e pelo menos um heteroátomo no anel incluindo, porém sem limitações, heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de nitrogênio é/são opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula em um carbono do anel ou em um heteroátomo do anel. Heteroarila pode conter anéis fundidos adicionais (*e.g.*, a partir de 1 a 3 anéis) incluindo, adicionalmente, anéis fundidos de arila, heteroarila, cicloalquila e/ou heterociclila. Exemplos de grupos heteroarila incluem, porém sem limitações, piridila, pirimidila, tiofenila, furanila, tiazolila e assim por diante. Exemplos de grupos heteroarila também incluem, porém sem limitações, piridila, pirimidila, tiofenila, furanila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, 1,3,4-oxadiazolila, imidazolila, isotiazolila, triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tetrazolila, benzofuranila, benzotiofenila, pirazolopiridinila, indazolila, benzotiazolila, benzo-oxazolila ou benzimidazolila e assim por diante.

[0022] Em uma variação, uma heteroarila que contém pelo menos

um anel fundido adicional que é não aromático (e.g., cicloalquila ou heterociclila) é ligado à estrutura precursora em um átomo do anel do anel adicional. Em outra variação, a heteroarila que contém pelo menos um anel adicional que é não aromático (e.g., cicloalquila ou heterociclila) é ligado à estrutura precursora em um átomo do anel do anel aromático.

[0023] O termo "heterociclo" ou "heterociclila" se refere a um grupo não aromático saturado ou insaturado que tem a partir de 1 a 10 átomos de carbono no anel e a partir de 1 a 4 heteroátomos no anel, tais como nitrogênio, enxofre ou oxigênio e assim por diante, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de nitrogênio é/são opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heterociclila pode ter um único anel ou múltiplos anéis condensados, mas exclui grupos heteroarila. Um heterociclo que compreende mais de um dos anéis fundidos pode ser arila, cicloalquila ou heterociclila. Exemplos de grupos heterociclila incluem, porém sem limitações, tetra-hidropiranila, di-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-2-ila, 4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-ila e assim por diante.

[0024] Em uma variação, a heterociclila que contém pelo menos um anel adicional (tal como um anel fundido adicional) que não contém um heteroátomo é ligada à estrutura precursora em um átomo do anel do anel adicional. Em outra variação, a heterociclila que contém pelo menos um anel adicional (tal como um anel fundido adicional) que não contém a heteroátomo é ligado à estrutura precursora em um átomo do anel do anel que contém um heteroátomo.

[0025] "Oxo" se refere à porção =O.

[0026] "Opcionalmente substituído", a menos que especificado de outra forma, significa que um grupo pode ser não substituído ou substi-

tuído por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5) dos substituintes listados para o grupo, em que os substituintes podem ser os mesmo ou diferentes. Em uma modalidade, um grupo opcionalmente substituído tem um substituinte. Em outra modalidade, um grupo opcionalmente substituído tem dois substituintes. Em outra modalidade, um grupo opcionalmente substituído tem três substituintes. Em outra modalidade, um grupo opcionalmente substituído tem quatro substituintes. Em algumas modalidades, um grupo opcionalmente substituído tem 1 a 2, 2 a 5, 3 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 3 a 4, 1 a 3, 1 a 4 ou 1 a 5 substituintes.

[0027] Um "veículo farmacologicamente aceitável" se refere a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, diferente de um ingrediente ativo, que não é tóxico para um indivíduo. Um veículo farmacologicamente aceitável inclui, porém sem limitações, um tampão, excipiente, estabilizante ou conservante.

[0028] Conforme usado aqui, "tratar" ou "tratamento" é uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Por exemplo, resultados benéficos ou desejados incluem, porém sem limitações, um ou mais dos seguintes: diminuição dos sintomas resultantes da doença, aumento da qualidade de vida das pessoas que sofrem da doença, diminuição da dose de outros medicamentos necessários para o tratamento da doença, retardo da progressão da doença e/ou prolongamento da sobrevivência dos indivíduos. Em referência a cânceres ou outra proliferação celular indesejada, os resultados benéficos ou desejados incluem redução de um tumor (redução do tamanho do tumor); diminuição da taxa de crescimento do tumor (tal como supressão de crescimento do tumor); redução do número de células cancerosas; inibição, retardo ou desaceleração até certo ponto e, de preferência, interrupção da infiltração de células cancerosas nos órgãos periféricos; inibição (abrandamento até certo ponto e, de preferência, interrupção) das metástases tumorais; inibição do

crescimento tumoral; prevenção ou retardo da ocorrência e/ou recorrência do tumor; e/ou alívio, até certo ponto, de um ou mais dos sintomas associados ao câncer. Em algumas modalidades, os resultados benéficos ou desejados incluem prevenção ou retardo da ocorrência e/ou recorrência, tal como da proliferação celular indesejada.

[0029] Conforme usado aqui, "retardar o desenvolvimento de uma doença" significa adiar, dificultar, retardar, reduzir, estabilizar e/ou adiar o desenvolvimento da doença (tal como câncer). Este retardo pode ser de duração variável, dependendo da história da doença e/ou do indivíduo a ser tratado. Conforme é evidente para aqueles versados na técnica, um retardo suficiente ou significativo pode, na verdade, abranger a prevenção, pelo fato de que o indivíduo não desenvolve a doença. Por exemplo, um câncer em estágio avançado, tal como o desenvolvimento de metástases, pode ser retardado.

[0030] Conforme usado aqui, uma "dosagem eficaz" ou "quantidade eficaz" de composto ou sal do mesmo ou composição farmacêutica é uma quantidade suficiente para obter resultados benéficos ou desejados. Para uso profilático, os resultados benéficos ou desejados incluem resultados tais como eliminar ou reduzir o risco, diminuir a gravidade ou retardar o início da doença, incluindo sintomas bioquímicos, histológicos e/ou comportamentais da doença, suas complicações e fenótipos patológicos intermediários que surgem durante o desenvolvimento da doença. Para uso terapêutico, os resultados benéficos ou desejados incluem melhorar, amenizar, diminuir, retardar ou reduzir um ou mais sintomas resultantes da doença, aumentar a qualidade de vida daqueles que sofrem da doença, diminuir a dose de outros medicamentos necessários para tratar a doença, aumentar o efeito de outro medicamento, tal como por meio de terapia-alvo, retardar a progressão da doença e/ou prolongar a sobrevida. Em referência a cânceres ou outra proliferação celular indesejada, uma quantidade eficaz compre-

ende uma quantidade suficiente para fazer com que o tamanho de um tumor seja reduzido e/ou a taxa de crescimento do tumor seja diminuída (tal como supressão de crescimento do tumor) ou impedir ou retardar a proliferação de outras células indesejadas. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para retardar o desenvolvimento. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para impedir ou retardar a ocorrência e/ou recorrência. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações e, no caso de câncer, a quantidade eficaz do fármaco ou composição pode: (i) reduzir o número de células cancerosas; (ii) reduzir o tamanho do tumor; (iii) inibir, retardar, diminuir até certo ponto e, de preferência, interromper a infiltração de células cancerosas nos órgãos periféricos; (iv) inibir (isto é, diminuir até certo ponto e, de preferência, interromper) as metástases tumorais; (v) inibir o crescimento do tumor; (vi) prevenir ou retardar a ocorrência e/ou recorrência do tumor; e/ou (vii) aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas associados ao câncer. Uma dosagem eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações. Para fins da presente invenção, uma dosagem eficaz de um composto ou um sal do mesmo, ou composição farmacêutica, é uma quantidade suficiente para obter tratamento profilático ou terapêutico, direta ou indiretamente. Pretende-se e deve ser entendido que uma dosagem eficaz de um composto ou sal do mesmo, ou composição farmacêutica, pode ou não ser alcançada em conjunto com outro medicamento, composto ou composição farmacêutica. Assim, uma "dosagem eficaz" pode ser considerada no contexto da administração de um ou mais agentes terapêuticos, e um único agente pode ser considerado administrado em quantidade eficaz se, em conjunto com um ou mais de outros agentes, um resultado desejável pode ser ou é alcançado.

[0031] Conforme usado aqui, o termo "indivíduo" é um mamífero,



$C_2-C_6$  alquinila, halogênio,  $-CN$ ,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C=NH$  ( $OR^8$ ),  $-C(O)R^8$ ,  $-OC(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)OR^9$ ,  $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)R^9$ ,  $-NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos,  $C_6-C_{14}$  arila,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})CN$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})SR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})CF_3$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NO_2$ ,  $-C=NH(OR^8)$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OC(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)OR^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)_2R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8S(O)R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})P(O)(OR^9)(OR^{10})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(C_3-C_6 \text{ cicloalquila})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(\text{heterociclila de 3-12 elementos})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(\text{heteroarila de 5-10 elementos})$  ou  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(C_6-C_{14} \text{ arila})$ , em que cada  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo,  $-OR^{11}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R^{11}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$ ,  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OR^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^{11}R^{12}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)_2R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $C_3-C_8$  cicloalquila ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por oxo,  $-OH$  ou halogênio;

em que, quando  $R^1$  é  $C_1-C_6$  alquila,  $R^4$  é diferente de  $-NR^9R^{10}$  e  $R^3$  é diferente de  $-C(O)R^8$ ;

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ----- é uma ligação dupla,  $R^2$  é oxo;

~~~~~ é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que,

quando  $\sim\sim$  é uma ligação dupla,  $R^4$  é oxo;

um de  $-----$  e  $\sim\sim$  é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

**A** é  $C_6-C_{12}$  arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos, em que a  $C_6-C_{12}$  arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos de A é opcionalmente ainda substituído por  $R^6$ ;

**B** é fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos, em que a fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos de B é opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ ;

em que, quando B é heterociclo de 5 a 6 elementos, A é diferente de fenila ou piridila opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ ;

cada  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente oxo,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila, halogênio,  $-CN$ ,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C=NH(OR^8)$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-OC(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)OR^9$ ,  $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)R^9$ ,  $-NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos,  $C_6-C_{14}$  arila,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})CN$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})SR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})CF_3$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NO_2$ ,  $-C=NH(OR^8)$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OC(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)OR^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)_2R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)(C_1-C_3 \text{ alquile-})$

no)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-12 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-10 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), em que cada R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo, -OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, -S(O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)OR<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)C(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo, -OH ou halogênio;

cada R<sup>8</sup> é independentemente hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos), em que a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) e -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos) de R<sup>8</sup> são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -P(O)(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>), fenila opcionalmente substituída por halogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub> alquilenos)(heterociclila de 3-6 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heteroarila de 5-6 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>6</sub> arila), em que a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heterociclila de 3-6 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heteroarila de 5-6 elementos) e -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>6</sub> arila) de R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

ou R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou -OH;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo; e

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo ou halogênio.



no)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-12 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-10 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), em que cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo, -OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, -S(O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)OR<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)C(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo, -OH ou halogênio;

em que, quando R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, R<sup>4</sup> é diferente de -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e R<sup>3</sup> é diferente de -OC(O)R<sup>8</sup>;

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ----- é uma ligação dupla, R<sup>2</sup> é oxo;

~~~~ é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ~~~~ é uma ligação dupla, R<sup>4</sup> é oxo;

um de ----- e ~~~~ é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

**A** é C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos, em que a C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos de A é opcionalmente ainda substituído por R<sup>6</sup>;

**B** é fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos, em que a fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos de B é opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>;

em que, quando B é heterociclo de 5 a 6 elementos, A é diferente de fenila ou piridila opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-

$C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila, halogênio,  $-CN$ ,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C=NH(OR^8)$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-OC(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)OR^9$ ,  $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)R^9$ ,  $-NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos,  $C_6-C_{14}$  arila,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})CN$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})SR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})CF_3$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NO_2$ ,  $-C=NH(OR^8)$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})C(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})OC(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})C(O)OR^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8C(O)R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8C(O)OR^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)_2R^8$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8S(O)R^9$ ,  $-C(O)(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8S(O)R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})P(O)(OR^9)(OR^{10})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})(C_3-C_6 \text{ cicloalquila})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})(\text{heterociclila de 3-12 elementos})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})(\text{heteroarila de 5-10 elementos})$  ou  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})(C_6-C_{14} \text{ arila})$ , em que cada  $R^6$  e  $R^7$  é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo,  $-OR^{11}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R^{11}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$ ,  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})OR^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})NR^{11}R^{12}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})C(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})S(O)_2R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $C_3-C_8$  cicloalquila ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por oxo,  $-OH$  ou halogênio;

$R^8$  é independentemente hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos ou heterociclila de 3-6 elementos, em que a  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos e heterociclila de 3-6 elementos são, inde-

pendentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -P(O)(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>), fenila opcionalmente substituída por halogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos ou heterociclila de 3-6 elementos, em que a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos e heterociclila de 3-6 elementos são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

ou R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou -OH;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo; e

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos op-

cionalmente substituída por halogênio, oxo ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo ou halogênio.

[0036] Em algumas modalidades do composto de Fórmula (I), **A** é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila e heteroarila de 5 a 10 elementos, em que a C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila e heteroarila de 5 a 10 elementos de A são opcionalmente ainda substituídas por R<sup>6</sup>. Em algumas modalidades do composto de Fórmula (I), **B** é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e heteroarila de 5 a 6 elementos, em que a fenila e heteroarila de 5 a 6 elementos de B são opcionalmente ainda substituídas por R<sup>7</sup>. Em algumas modalidades do composto de Fórmula (I), A é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila e heteroarila de 5 a 10 elementos, em que a C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila e heteroarila de 5 a 10 elementos de A são opcionalmente ainda substituídas por R<sup>6</sup> e **B** é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e heteroarila de 5 a 6 elementos, em que a fenila e heteroarila de 5 a 6 elementos de B são opcionalmente ainda substituídas por R<sup>7</sup>.

[0037] Em algumas modalidades de Fórmula (I), R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> são, independentemente, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila.

[0038] Em algumas modalidades de Fórmula (I), R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> são, independentemente, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila.

[0039] Em algumas modalidades de Fórmula (I), R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> são, independentemente, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> ou -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.



aceitável de qualquer um dos anteriores, em que **A**, **B**,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  são conforme definido para a Fórmula (I).

[0047] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), pelo menos um de  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  não é H. Em algumas modalidades, pelo menos um de  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio,  $C_6$ - $C_{14}$  arila, -CN, ou  $-OR^8$ . Em algumas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  são, cada um, H.

[0048] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-NR^8S(O)R^9$ ,  $-NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-S(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$  ou  $-NR^9R^{10}$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é  $-CH_3$ , halogênio, -CN ou  $-OCH_3$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é H ou metila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou  $-OR^8$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é H ou  $C_1$ - $C_6$  alquila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é H ou metila. Em algumas modalidades,  $R^1$  é H.

[0049] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^2$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)$

$\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquenila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquinila, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{SR}^8$  ou  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é  $-\text{CH}_3$ , halogênio,  $-\text{CN}$  ou  $-\text{OCH}_3$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é H ou metila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, halogênio,  $-\text{CN}$ , ou  $-\text{OR}^8$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^2$  é oxo.

[0050] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^3$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquenila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquinila, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^3$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquenila,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquinila, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^3$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{SR}^8$  ou  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^3$  é  $-\text{CH}_3$ , halogênio,  $-\text{CN}$  ou  $-\text{OCH}_3$ . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $\text{R}^3$  é H ou metila. Em algumas modalidades de um compos-

to de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^3$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou -OR<sup>8</sup>.

[0051] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> ou -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é -CH<sub>3</sub>, halogênio, -CN ou -OCH<sub>3</sub>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é H ou metila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou -OR<sup>8</sup>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^4$  é oxo.

[0052] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos ou  $C_6$ - $C_{14}$  arila. Em algumas mo-

dalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> ou -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é -CH<sub>3</sub>, halogênio, -CN ou -OCH<sub>3</sub>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é H ou metila. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou -OR<sup>8</sup>. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^5$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou -OR<sup>8</sup>. Em algumas modalidades,  $R^5$  é H. Em modalidades particulares de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III),  $R^1$  é H ou  $C_1$ - $C_6$  alquila (tal como metila) e  $R^5$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, -CN, ou -OR<sup>8</sup>.

[0053] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **A** é  $C_6$ - $C_{12}$  arila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ . Em algumas modalidades, **A** é fenila ou naftila opcionalmente substituída por  $R^6$ . Em algumas modalidades, **A** é fenila. Em algumas modalidades, **A** é naftila. Em algumas modalidades, **A** é fenila ou naftila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila e  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio. Em algumas modalidades, **A** é fenila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>- $C_6$  alquila, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila e  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio. Em algumas modalidades, **A** é fenila substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -OH e  $C_1$ - $C_6$  alquila.

[0054] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **A** é heteroarila de 5 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ . Em algumas modalidades, **A** é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalini-

la, cinolinila, quinazolinila, naftiridinila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzoimidazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiofenila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, tetrazinila, indolila, isoindolila, indazolila, benzotriazolila, benzofuranila, benzoisoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiofenila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, pirrolopiridinila, pirazolopiridinila, imidazopiridinila, triazolopiridinila, furopiridinila, oxazolopiridinila, isoxazolopiridinila, oxadiazolopiridinila, tienopiridinila, tiazolopiridinila, isotiazolopiridinila, tiadiazolopiridinila, tienopiridinila, ftalazinila, pirazolotiazolila, pirazolotiazolila e imidazotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por  $R^6$ . Em uma variação, a substituição opcional por  $R^6$  fornece uma porção que é não substituída. Em uma variação, a substituição opcional por  $R^6$  fornece uma porção que é substituída por 1-3  $R^6$ , os quais podem ser os mesmos ou diferentes.

[0055] Em algumas modalidades, **A** é uma heteroarila de 10 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ , em que a heteroarila de 10 elementos é um sistema fundido de 6/6-anéis (*i.e.*, um sistema de anel formado ao fundir um anel de 6 elementos com um anel de 6 elementos). Em algumas modalidades, **A** é uma heteroarila de 9 elementos, em que a heteroarila de 9 elementos é um sistema fundido de 6/5-anéis (*i.e.*, um sistema de anel formado ao fundir um anel de 6 elementos com um anel de 5 elementos). Em algumas modalidades, o sistema fundido de 6/5-anéis de **A** é ligado ao restante do composto através do anel de 6 elementos. Em outras modalidades, o sistema fundido de 6/5-anéis de **A** é ligado ao restante do composto através do anel de 5 elementos.

[0056] Em algumas modalidades, **A** é selecionado a partir do grupo que consiste em:





anel de 6 elementos com um anel de 6 elementos). Em algumas modalidades, **A** é um carbociclo de 9 elementos, em que o carbociclo de 9 elementos é um sistema fundido de 6/5-anéis (*i.e.*, um sistema de anel formado ao fundir um anel de 6 elementos com um anel de 5 elementos). Em algumas modalidades, o sistema fundido de 6/5-anéis de **A** é ligado ao restante do composto através do anel de 6 elementos. Em outras modalidades, o sistema fundido de 6/5-anéis de **A** é ligado ao restante do composto através do anel de 5 elementos. Em algumas modalidades, **A** é um carbociclo totalmente saturado de 9 a 10 elementos. Em algumas modalidades, **A** é um carbociclo parcialmente saturado de 9 a 10 elementos. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **A** é selecionado a partir do grupo que consiste em deca-hidronaftalenila, octa-hidroindenila, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila e 2,3-di-hidroindenila, cada um opcionalmente substituído por R<sup>6</sup>. Em algumas modalidades, **A** é um carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio. Em algumas modalidades, **A** é um carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio, -CN, -OH e -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila.

[0058] Em algumas modalidades, **A** é um heterociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>6</sup>. Em algumas modalidades, **A** é um heterociclo de 10 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>6</sup>, em que o heterociclo de 10 elementos é um sistema fundido de 6/6-anéis (*i.e.*, um sistema de anel formado ao fundir um anel de 6 elementos com um anel de 6 elementos). Em algumas modalidades, **A** é um heterociclo de 9 elementos, em que o heterociclo











$R^2$  e  $R^4$  é oxo. Em uma de tais variações, cada descrição de **A** é combinada, em um aspecto, com uma variação na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  são, cada um, hidrogênio e  $R^4$  é oxo. Em outra de tais variações, cada descrição de **A** é combinada, em um aspecto, com uma variação na qual  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  são, cada um, hidrogênio e  $R^2$  é oxo. Tais modalidades podem ser ainda combinadas com cada descrição de **B**.

[0065] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **B** é fenila opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é heteroarila de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiofenila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila ou tetrazinila, cada uma opcionalmente substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é furanila, piridinila, oxazoíla ou oxadiazoiíla, cada uma opcionalmente substituída por  $R^7$ .

[0066] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **B** é um carbociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é um carbociclo totalmente saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é ciclopentila ou ciclo-hexila opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **B** é um carbociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio,  $-CN$ ,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$ ,  $-OC(O)R^8$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquila e  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio. Em algumas modalidades, **B** é um carbociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente substituído por halogênio.

[0067] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I),

(II) ou (III), **B** é um heterociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>. Em algumas modalidades, **B** é um heterociclo totalmente saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>. Em algumas modalidades, **B** é pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, tetra-hidrofuranila, 1,3-dioxolanila, tetra-hidrotiofenila, oxtiolanila, sulfolanila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, dioxanila, tianila, ditianila, tritianila, morfolinila, tiomorfolinila opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>. Em algumas modalidades, **B** é um heterociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio. Em algumas modalidades, **B** é um heterociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente substituído por halogênio.

[0068] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **B** é uma heteroarila de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>. Em algumas modalidades, **B** é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, cinolinila, quinazolinila, naftiridinila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzoimidazoíla, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiofenila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, tetrazinila, indolila, isoindolila, indazolila, benzotriazolila, benzofuranila, benzoisoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiofenila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, pirrolopiridinila, pirazolopiridinila, imidazopiridinila, triazolopiridinila, furopiridinila, oxazolopiridinila, isoxazolopiridinila, oxadiazolopiridinila, tienopiridinila, tiazolopiridinila, isotiazolopiridinila, tiadiazolopiridinila, tienopiridinila, ftalazinila, pirazolotiazolila, pirazolotiazolila e imidazotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por R<sup>7</sup>.











tuída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é heteroarila de 5 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  e **B** é fenila opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é heteroarila de 5 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  e **B** é heteroarila de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ .

[0074] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **A** é carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos, cada um opcionalmente ainda substituído por  $R^6$  e **B** é fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos ou heterociclo de 5 a 6 elementos, cada um opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^6$  e **B** é fenila opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^6$  e **B** é heteroarila de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^6$  e **B** é carbociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é carbociclo de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^6$  e **B** é heterociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ .

[0075] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), **A** é  $C_6-C_{12}$  arila ou heteroarila de 5 a 10 elementos, cada uma opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  e **B** é carbociclo de 5 a 6 elementos ou heterociclo de 5 a 6 elementos, cada um opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é  $C_6-C_{12}$  arila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  e **B** é carbociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ . Em algumas modalidades, **A** é  $C_6-C_{12}$  arila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  e **B** é heterociclo de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ .





um de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  e  $R^{6f}$  é Cl e um de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  e  $R^{6f}$  é metila. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6f}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6f}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6a}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6a}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6a}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e  $R^{6a}$  é halogênio. Em algumas modalidades,



















algumas modalidades,  $R^{6d}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6f}$  é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila. Em algumas modalidades,  $R^{6g}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6g}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6g}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6g}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6g}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6g}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6b}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6g}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6c}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6g}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6e}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6d}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6g}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6c}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6d}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6e}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6f}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6f}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6g}$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^{6f}$  é  $C_1-C_6$  alquila e  $R^{6b}$  é halogênio. Em algumas

















































[00121] Também são fornecidos sais dos compostos citados aqui, tais como sais farmacologicamente aceitáveis. A invenção também inclui qualquer uma ou todas as formas estereoquímicas, incluindo quaisquer formas enantioméricas ou diastereoméricas e quaisquer tautômeros ou outras formas dos compostos descritos.

[00122] Um composto conforme detalhado aqui pode, em um aspecto, estar em uma forma purificada e composições que compreendem um composto em formas purificadas são detalhadas aqui. São fornecidas composições que compreendem um composto conforme detalhado aqui ou um sal do mesmo, tais como composições de compostos substancialmente puros. Em algumas modalidades, uma composição que contém um composto conforme detalhado aqui, ou um sal do mesmo, está em forma substancialmente pura. Salvo indicação em contrário, "substancialmente pura" significa uma composição que contém não mais de 35 % de impurezas, em que impurezas denota um composto diferente do composto que compreende a maioria da composição ou um sal do mesmo. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição de um composto substancialmente puro ou um sal do mesmo, em que a composição não contém mais de 25 %, 20 %, 15 %, 10 % ou 5 % de impurezas. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição de composto substancialmente pura, ou um sal do mesmo, em que a composição contém ou não mais de 3 %, 2 %, 1 % ou 0,5 % de impurezas.

[00123] Compostos representativos estão listados na Tabela 1. Deve ser entendido que enantiômeros e diastereômeros individuais, se não representados, são abrangidos aqui e suas estruturas correspondentes podem ser prontamente determinadas a partir dos mesmos.



















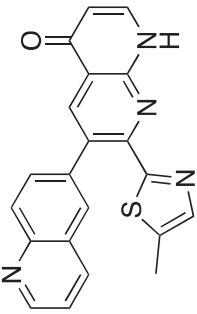
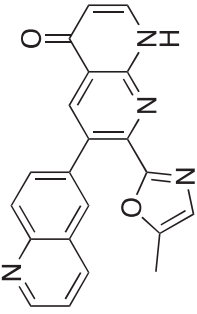
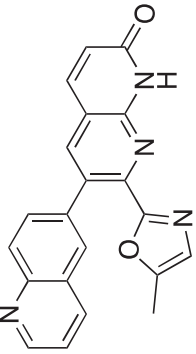
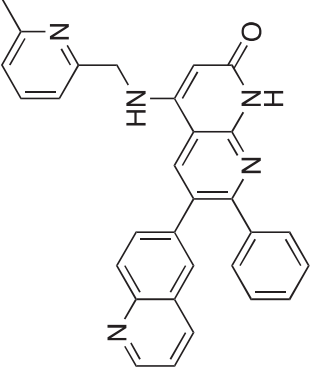
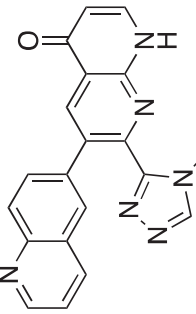
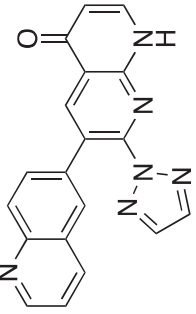


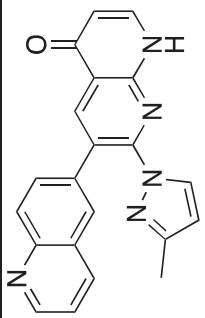
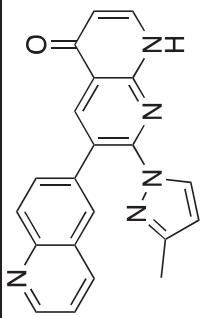
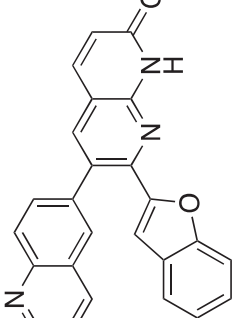
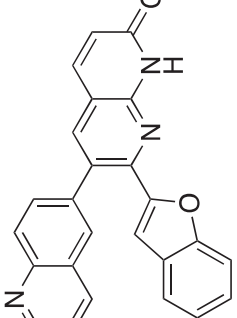
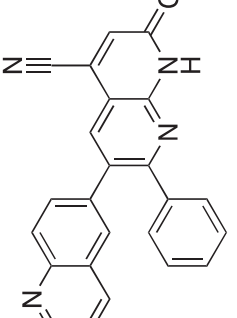
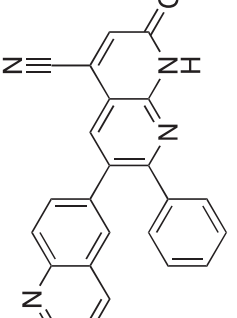








| Composto No. | Composto   | Composto No. | Composto   |
|--------------|--|--------------|--|
| 1.85         |   | 1.86         |   |
| 1.87         |   | 1.88         |   |
| 1.89         |  | 1.90         |  |

| Composto No. | Composto   | Composto No. | Composto   |
|--------------|--|--------------|--|
| 1.91         |   | 1.92         |   |
| 1.93         |   | 1.94         |   |
| 1.95         |  | 1.96         |  |



































































































































































































































































































[00124] Em algumas modalidades, são fornecidos aqui compostos descritos na Tabela 1, ou um tautômero ou isômero dos mesmos, ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, e usos dos mesmos.

[00125] As modalidades e variações descritas aqui são adequadas para compostos de qualquer fórmula detalhada aqui, onde aplicável.

[00126] Exemplos representativos de compostos detalhados aqui, incluindo intermediários e compostos finais de acordo com a presente invenção, são representados aqui. Deve ser entendido que, em um aspecto, qualquer um dos compostos pode ser usado nos métodos detalhados aqui incluindo, quando aplicável, compostos intermediários que podem ser isolados e administrados a um indivíduo.

[00127] Os compostos representados aqui podem estar presentes como sais, mesmo que os sais não sejam representados, e deve ser entendido que a presente i abrange todos os sais e solvatos dos compostos representados aqui, bem como a forma não sal e não solvato do composto, conforme é bem entendido por aqueles versados na técnica. Em algumas modalidades, os sais dos compostos fornecidos aqui são sais farmacologicamente aceitáveis. Quando uma ou mais porções amina terciária estão presentes no composto, os N-óxidos também são fornecidos e descritos.

[00128] Onde formas tautoméricas podem estar presentes para qualquer um dos compostos descritos aqui, toda e qualquer forma tautomérica é considerada, embora apenas uma ou algumas das formas tautoméricas possam ser explicitamente representadas. As formas tautoméricas especificamente descritas podem ou não ser as formas predominantes em solução ou quando usadas de acordo com os métodos descritos aqui.

[00129] A presente invenção também inclui qualquer uma ou todas as formas estereoquímicas, incluindo quaisquer formas enantioméricas



algumas modalidades, o composto é isotopicamente marcado, tal como um composto isotopicamente marcado de fórmula (I) ou variações descritas aqui, em que uma fração de um ou mais átomos é substituída por um isótopo do mesmo elemento. Isótopos exemplificativos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . Determinados compostos isotopicamente marcados (por exemplo,  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ ) são úteis no estudo de distribuição tecidual de compostos ou substratos. A incorporação de isótopos mais pesados, tal como deutério ( $^2\text{H}$ ), pode conferir determinadas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, um aumento na meia-vida *in vivo*, ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, pode ser preferida em alguns casos.

[00134] Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção podem, em geral, ser preparados por meio de métodos e técnicas padrão conhecidos por aqueles versados na técnica ou através de procedimentos similares àqueles descritos nos Exemplos anexos, substituindo reagentes isotopicamente marcados apropriados pelos reagentes marcados correspondentes.

[00135] A invenção também inclui um ou todos os metabólitos de qualquer um dos compostos descritos. Os metabólitos podem incluir qualquer espécie química gerada por uma biotransformação de qualquer um dos compostos descritos, tais como intermediários e produtos do metabolismo do composto, tais como aqueles que seriam gerados *in vivo* após administração a um ser humano.

[00136] Artigos de manufatura compreendem um composto descrito aqui, ou um sal ou solvato do mesmo, em um recipiente adequado. O recipiente pode ser um frasco, garrafa, ampola, seringa pré-carregada, bolsa iv e assim por diante.

[00137] De preferência, os compostos detalhados aqui estão bio-disponíveis por via oral. No entanto, os compostos também podem ser formulados para administração parentérica (por exemplo, intravenosa).

[00138] Um ou vários compostos descritos aqui podem ser usados na preparação de um medicamento que combina o composto ou compostos como um ingrediente ativo com um veículo farmacologicamente aceitável, o qual é conhecido na técnica. Dependendo da forma terapêutica do medicamento, o veículo pode estar em várias formas. Em uma variação, a fabricação de um medicamento é para uso em qualquer um dos métodos descritos aqui, *e.g.*, para o tratamento de câncer.

### ***Métodos Sintéticos Gerais***

[00139] Os compostos da invenção podem ser preparados através de vários processos, conforme geralmente descrito abaixo e, mais especificamente, nos Exemplos a seguir (tais como os esquemas fornecidos nos Exemplos abaixo). Nas descrições de processo a seguir, os símbolos, quando usados nas fórmulas representadas, devem ser entendidos como representando os grupos descritos acima em relação às fórmulas contidas aqui.

[00140] Onde se deseja obter um enantiômero específico de um composto, isto pode ser realizado a partir de uma mistura correspondente de enantiômeros usando qualquer procedimento convencional adequado para separar ou decompor enantiômeros. Assim, por exemplo, os derivados diastereoméricos podem ser produzidos por meio de reação de uma mistura de enantiômeros, *e.g.*, um racemato e um composto quiral apropriado. Os diastereômeros podem, então, ser separados através de qualquer meio conveniente, por exemplo, por meio de cristalização, e o enantiômero desejado recuperado. Em outro processo de decomposição, um racemato pode ser separado usando cromatografia líquida de alta eficiência quiral. Alternativamente, se de-

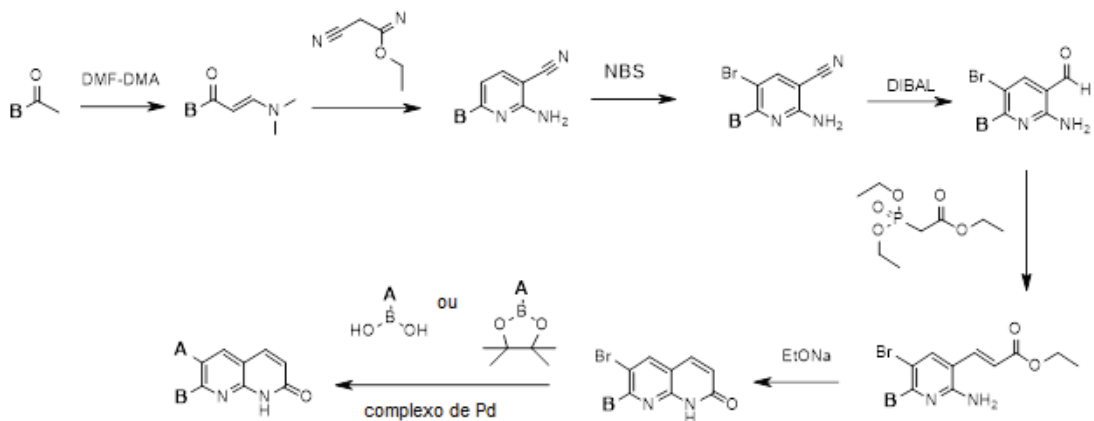
sejado, um enantiômero particular pode ser obtido usando um intermediário quiral apropriado em um dos processos descritos.

[00141] Cromatografia, recristalização e outros procedimentos convencionais de separação também podem ser usados com produtos intermediários ou finais, onde se deseja obter um isômero específico de um composto ou purificar o produto de uma reação.

[00142] Solvatos e/ou polimorfos de um composto fornecido aqui ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo também são considerados. Os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e, em geral, são formados durante o processo de cristalização. Hidratos são formados quando o solvente é água e alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Os polimorfos incluem as diferentes configurações de acondicionamento de cristais da mesma composição elementar de um composto. Os polimorfos têm, em geral, diferentes padrões de difração de raios X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, formato de cristal, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e/ou solubilidade. Vários fatores, tais como o solvente de recristalização, a taxa de cristalização e a temperatura de armazenamento, podem fazer com que uma única forma de cristal predomine.

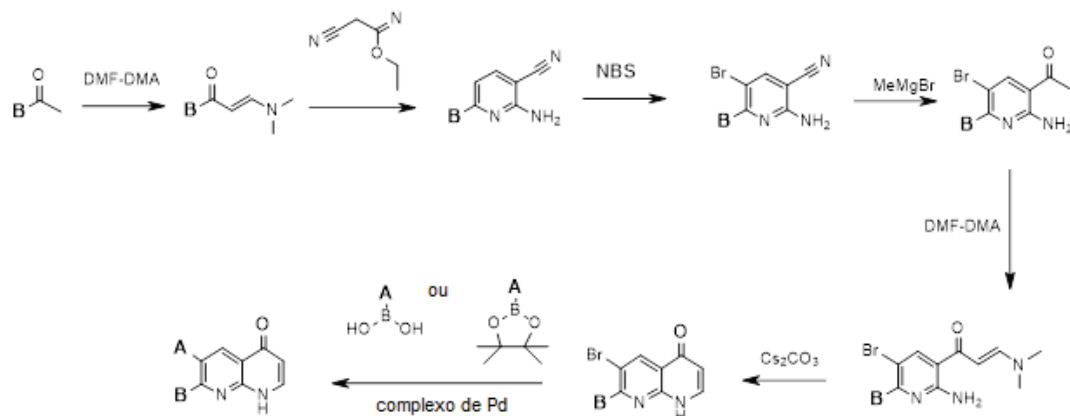
[00143] Em algumas modalidades, os compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os Esquemas 1, 2, 3, 4 ou 5.

### Esquema 1



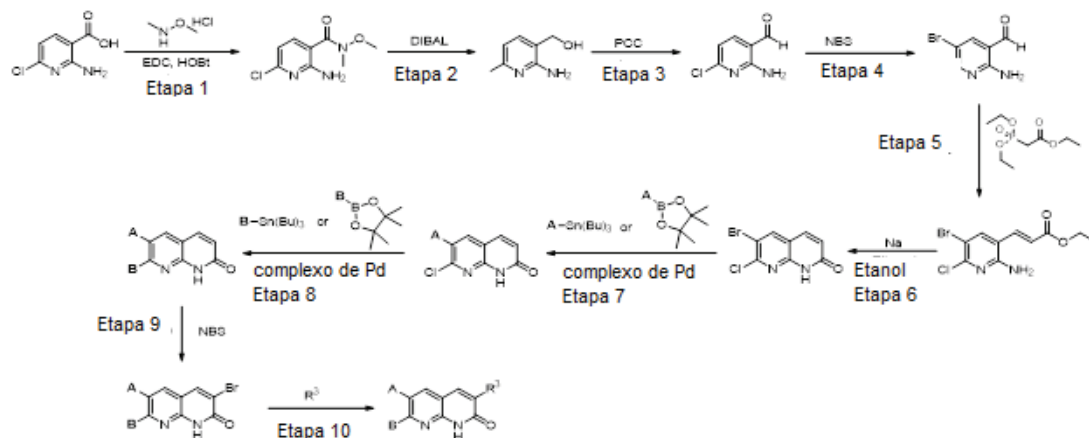
em que **A** e **B** são conforme definido para a fórmula (I) ou qualquer variação dos mesmos detalhada aqui. Deve ser entendido que modificações do Esquema 1 podem ser feitas, tal como substituição adicional das estruturas representadas. Exemplos particulares são fornecidos na seção Exemplos abaixo.

### Esquema 2



em que **A** e **B** são conforme definido para a fórmula (I) ou qualquer variação dos mesmos detalhada aqui. Deve ser entendido que modificações do Esquema 2 podem ser feitas, tal como substituição adicional das estruturas representadas. Exemplos particulares são fornecidos na seção Exemplos abaixo.

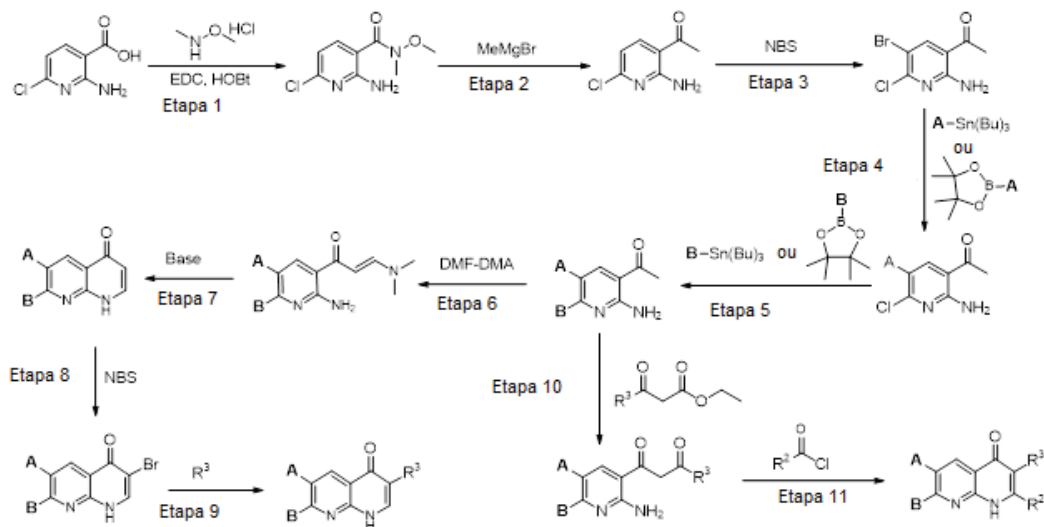
### Esquema 3



em que **A** e **B** e  $R^3$  são conforme definidos para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada aqui. Deve ser entendido que modificações do Esquema 3 podem ser feitas, tal como substituição

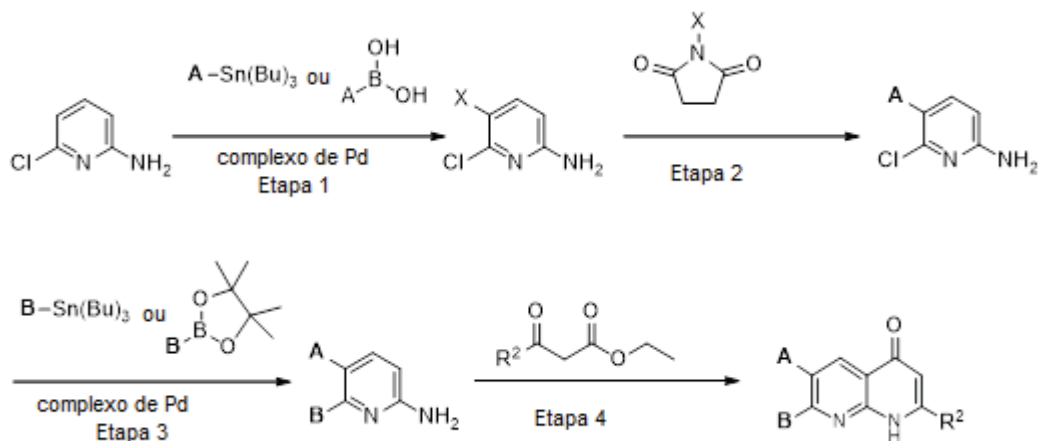
adicional das estruturas representadas. Exemplos particulares são fornecidos na seção Exemplos abaixo.

#### Esquema 4



em que **A**, **B**, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são conforme definidos para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada aqui. Deve ser entendido que modificações do Esquema 4 podem ser feitas, tal como substituição adicional das estruturas representadas. Exemplos particulares são fornecidos na seção Exemplos abaixo.

#### Esquema 5



em que **A**, **B** e R<sup>2</sup> são conforme definidos para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada aqui. Deve ser entendido que modificações do Esquema 4 podem ser feitas, tal como substituição adicional das estruturas representadas. Exemplos particulares são for-

necidos na seção Exemplos abaixo.

[00144] Deve ser entendido que o Esquema Sintético Geral 1, Esquema 2, Esquema 3, Esquema 4 e Esquema 5 apresentam vias sintéticas que envolvem etapas claramente familiares para aqueles versados na técnica, em que os substituintes descritos nos compostos de fórmula (I) mencionados aqui podem ser variados com uma escolha das matérias-primas e reagentes adequados usados nas etapas apresentadas.

### ***Composições e Formulações Farmacêuticas***

[00145] Composições farmacêuticas de qualquer um dos compostos detalhados aqui são abrangidas pela presente invenção. Assim, a presente invenção inclui composições farmacêuticas que compreendem um composto conforme detalhado aqui ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Em um aspecto, o sal farmacêuticamente aceitável é um sal de adição de ácido, tal como um sal formado com um ácido inorgânico ou orgânico. As composições farmacêuticas podem assumir uma forma adequada para administração oral, bucal, parentérica, nasal, tópica ou retal ou uma forma adequada para administração por inalação.

[00146] Um composto conforme detalhado aqui pode, em um aspecto, estar em uma forma purificada e composições que compreendem um composto em formas purificadas são detalhadas aqui. São fornecidas composições que compreendem um composto conforme detalhado aqui ou um sal do mesmo, tais como composições de compostos substancialmente puros. Em algumas modalidades, uma composição que contém um composto conforme detalhado aqui ou um sal do mesmo está em forma substancialmente pura.

[00147] Em uma variação, os compostos aqui são compostos sintéticos preparados para administração a um indivíduo. Em outra varia-

ção, são fornecidas composições que contêm um composto na forma substancialmente pura. Em outra variação, a presente invenção abrange composições farmacêuticas que compreendem um composto detalhado aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável. Em outra variação, são fornecidos métodos de administração de um composto. As formas purificadas, composições farmacêuticas e métodos de administração dos compostos são adequados para qualquer composto ou forma do mesmo detalhada aqui.

[00148] Um composto detalhado aqui ou sal do mesmo pode ser formulado para qualquer via de administração disponível, incluindo uma forma de administração oral, mucosal (*e.g.*, nasal, sublingual, vaginal, bucal ou retal), parentérica (*e.g.*, intramuscular, subcutânea ou intravenosa), tópica ou transdérmica. Um composto ou sal do mesmo pode ser formulado com veículos adequados para fornecer formas de administração que incluem, porém sem limitações, comprimidos, comprimido oval, cápsulas (tais como cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina macia elástica), hóstias, trociscos, pastilhas, gomas, dispersões, supositórios, unguentos, cataplasmas (*poultices*), pastas, pós, curativos, cremes, soluções, adesivos, aerossóis (*e.g.*, spray nasal ou inaladores), géis, suspensões (*e.g.*, suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões óleo-em-água ou emulsões líquidas água-em-óleo), soluções e elixires.

[00149] Um ou vários compostos descritos aqui ou um sal dos mesmos podem ser usados na preparação de uma formulação, tal como uma formulação farmacêutica, ao combinar o composto ou compostos, ou um sal dos mesmos, como ingrediente ativo com um veículo farmacêuticamente aceitável, tais como aqueles mencionados acima. Dependendo da forma terapêutica do sistema (*e.g.*, adesivo transdérmico vs. comprimido oral), o veículo pode estar em várias formas. Além disso, as formulações farmacêuticas podem conter conservan-

tes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, reguladores e sais para ajuste da pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. As formulações que compreendem o composto também podem conter outras substâncias que têm propriedades terapêuticas valiosas. As formulações farmacêuticas podem ser preparadas por meio de métodos farmacêuticos conhecidos. Formulações adequadas podem ser encontradas, *e.g.*, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Filadélfia, PA, 20<sup>a</sup> ed. (2000), o qual é aqui incorporado por referência.

[00150] Os compostos conforme descritos aqui podem ser administrados a indivíduos em uma forma de composições orais geralmente aceitas, tais como comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gel em um envoltório duro ou macio, emulsões ou suspensões. Exemplos de veículos os quais podem ser usados para a preparação de tais composições são lactose, amido de milho ou derivados do mesmo, talco, estearato ou sais do mesmo, *etc.* Os veículos aceitáveis para cápsulas de gel com envoltório macio são, por exemplo, óleos vegetais, cera, gorduras, polióis semissólidos e líquidos e assim por diante. Além disso, as formulações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, reguladores e sais para ajuste da pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes.

[00151] Qualquer um dos compostos descritos aqui pode ser formulado em um comprimido em qualquer forma de dosagem descrita, por exemplo, um composto conforme descrito aqui ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo pode ser formulado como um comprimido de 10 mg.

[00152] Também são descritas composições que compreendem um composto fornecido aqui. Em uma variação, a composição compreen-

de um composto ou sal do mesmo e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Em outra variação, é fornecida uma composição de composto substancialmente puro.

### ***Métodos de Uso***

[00153] Os compostos e composições detalhados aqui, tal como uma composição farmacêutica que contém um composto de qualquer fórmula fornecida aqui ou um sal do mesmo e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável, podem ser usados nos métodos de administração e tratamento conforme fornecido aqui. Os compostos e composições também podem ser usados em métodos *in vitro*, tais como métodos *in vitro* de administração de um composto ou composição a células para fins de triagem e/ou para realização de ensaios de controle de qualidade.

[00154] É fornecido aqui um método de tratamento de uma doença em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou qualquer modalidade, variação ou aspecto do mesmo (coletivamente, um composto de fórmula (I) ou os presentes compostos ou os compostos detalhados ou descritos aqui) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento de uma doença mediada por uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao indivíduo. Em algumas modalidades, a doença é mediada por um receptor acoplado à proteína G de classe A. Em algumas modalidades, a doença é mediada por um receptor acoplado à proteína G de classe B. Em algumas modalidades, a doença é mediada por um receptor acoplado à proteína G de classe C. Em algumas modalidades, o receptor acoplado à proteína G é um receptor acoplado à proteína G purinérgico. Em algumas modalidades, o recep-

tor acoplado à proteína G é um receptor de adenosina, tal como qualquer um dos receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub>.

[00155] Acredita-se que os presentes compostos ou sais dos mesmos sejam eficazes para o tratamento de uma variedade de doenças e transtornos. Por exemplo, em algumas modalidades, as presentes composições podem ser usadas para tratar uma doença proliferativa, tal como câncer. Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Em algumas modalidades, o câncer é qualquer um de um tumor em adultos e crianças, carcinoma mixoide e de células redondas, tumores localmente avançados, câncer metastático, sarcomas de tecidos moles humanos, incluindo sarcoma de Ewing, metástases de câncer, incluindo metástases linfáticas, carcinoma espinocelular, particularmente da cabeça e pescoço, carcinoma de células escamosas do esôfago, carcinoma oral, doenças malignas de células sanguíneas, incluindo mieloma múltiplo, leucemias, incluindo leucemia linfocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica e leucemia de células pilosas, linfomas de efusão), câncer de pulmão com linfoma tímico, incluindo carcinoma de células pequenas, linfoma cutâneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, câncer do córtex adrenal, tumores produtores de ACTH, câncer de células não pequenas, câncer de mama, incluindo carcinoma de células pequenas e carcinoma dutal, câncer gastrointestinal, incluindo câncer de estômago, câncer de cólon, câncer colorretal, pólipos associados à neoplasia colorretal, câncer de pâncreas, câncer de fígado, cânceres urológicos, incluindo câncer de bexiga, incluindo tumores primários superficiais da bexiga, carcinoma invasivo de células transitórias da bexiga e câncer de bexiga invasivo muscular, câncer de próstata, doenças malignas do trato genital feminino, incluindo carcinoma ovariano, neoplasias epiteliais peritoneais primárias, carcinoma cervical, câncer de endométrio uterino, câncer vaginal, câncer de vul-

va, câncer uterino e tumores sólidos no folículo ovariano, malignidades do trato genital masculino, incluindo câncer de testículo e câncer de pênis, câncer de rim, incluindo carcinoma de células renais, câncer cerebral, incluindo tumores intrínsecos do cérebro, neuroblastoma, tumores astrocitários do cérebro, gliomas, invasão metastática de células tumorais no sistema nervoso central, câncer ósseo, incluindo osteomas e osteossarcomas, câncer de pele, incluindo melanoma, progressão tumoral de queratinócitos da pele humana, câncer de células escamosas, câncer de tireoide, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, câncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma e sarcoma de Kaposi.

[00156] Em algumas modalidades, os presentes compostos ou sais dos mesmos são usados no tratamento de tumores que produzem altos níveis de ATP e/ou adenosina. Por exemplo, em algumas modalidades, a concentração extracelular de adenosina é 10-20 vezes maior no tumor comparado com o tecido adjacente. Em algumas modalidades, os presentes compostos ou sais dos mesmos são usados no tratamento de tumores que expressam altos níveis de uma ectonucleotidase. Em algumas modalidades, a ectonucleotidase é CD39. Em algumas modalidades, a ectonucleotidase é CD73.

[00157] Também é fornecido aqui um método para melhorar uma resposta imune em um indivíduo que precisa do mesmo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao indivíduo. Sabe-se que os receptores de adenosina desempenham um papel imunossupressor na biologia do câncer. Altos níveis de adenosina presentes no microambiente do tumor se ligam aos receptores de adenosina nas células imunes para fornecer um microambiente imunossupressor. Especificamente, a ligação da adenosina ao receptor  $A_{2A}$  fornece um

sinal imunossupressor que inibe a proliferação de células T, a produção de citocinas e a citotoxicidade. A sinalização ao receptor  $A_{2A}$  foi implicada na inibição mediada por adenosina da citotoxicidade de células NK, produção de citocinas por células NKT e regulação positiva de CD40L. Portanto, o uso de um antagonista do receptor  $A_{2A}$ , tais como aqueles fornecidos aqui, pode reverter o efeito imunossupressor da adenosina em células imunes. Em algumas modalidades, a resposta imune é aprimorada por um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo que aprimora a atividade de células assassinas naturais (em inglês, Natural Killer - NK). Em algumas modalidades, os presentes compostos ou sais dos mesmos aumentam a citotoxicidade mediada por células NK. Em algumas modalidades, a resposta imune é aprimorada ao aumentar a atividade de células T  $CD8^+$ . Em algumas modalidades, os presentes compostos ou sais dos mesmos causam uma resposta inflamatória no microambiente do tumor.

[00158] A presente invenção fornece ainda um método para aumentar a atividade de uma célula assassina natural em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo. Em algumas destas modalidades, os presentes compostos ou sais dos mesmos aumentam a citotoxicidade mediada por células NK. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo aumenta o número de células NK.

[00159] Um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo pode ser útil para modular a atividade das proteínas da via de sinalização acoplada ao receptor de proteína G. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo ativa uma proteína da via de sinalização acoplada ao receptor de proteína G (isto é, é um agonista de um receptor de proteína G). Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo inibe uma proteína da via de si-

nalização acoplada ao receptor de proteína G (isto é, é um antagonista do receptor de proteína G). Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo é um antagonista do receptor de adenosina. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, é um antagonista de qualquer um dos receptores  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$ .

[00160] Consequentemente, também é fornecido aqui um método para modular a atividade de um receptor  $A_{2A}$  em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a um indivíduo. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo é um antagonista do receptor  $A_{2A}$ . Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_{2A}$  em pelo menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 %. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_{2A}$  em 40-99 %, 50-99 %, 60-99 %, 70-99 %, 80-99 %, 90-99 % ou 95-99 %. Em algumas destas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo se liga a um receptor  $A_{2A}$  com uma  $IC_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM ou menos de 100 pM. Em algumas modalidades, [composto x] se liga ao receptor  $A_{2A}$  com uma  $IC_{50}$  de 500 nM a 100 pM, 400 nM a 100 pM, 300 nM a 100 pM, 200 nM a 100 pM ou 100 nM a 100 pM.

[00161] Também é fornecido aqui um método para modular a atividade de um receptor  $A_{2B}$  em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a um indivíduo. Em algumas

modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo é um antagonista do receptor  $A_{2B}$ . Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_{2B}$  em pelo menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 %. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_{2B}$  em 40-99 %, 50-99 %, 60-99 %, 70-99 %, 80-99 %, 90-99 % ou 95-99 %. Em algumas destas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo se liga a um receptor  $A_{2B}$  com uma  $IC_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM ou menos de 100 pM. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo se liga ao receptor  $A_{2B}$  com uma  $IC_{50}$  de 500 nM a 100 pM, 400 nM a 100 pM, 300 nM a 100 pM, 200 nM a 100 pM, ou 100 nM a 100 pM.

[00162] Também é fornecido aqui um método de modulação da atividade de um receptor  $A_3$  em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um indivíduo. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo é um antagonista do receptor  $A_3$ . Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_3$  em pelo menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 %. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo reduz a sinalização ao receptor  $A_3$  em 40-99 %, 50-99 %, 60-99 %, 70-99 %, 80-99 %, 90-99 % ou 95-99 %. Em algumas destas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo se liga ao re-

ceptor A<sub>3</sub> com uma IC<sub>50</sub> de menos de 1 μM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menor que 10 nM, menos de 1 nM ou menos de 100 pM. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo se liga ao receptor A<sub>3</sub> com um valor de IC<sub>50</sub> de 500 nM a 100 pM, 400 nM a 100 pM, 300 nM a 100 pM, 200 nM a 100 pM, ou 100 nM a 100 pM.

[00163] Em algumas modalidades, a presente invenção compreende um método de inibição de metástase tumoral em um indivíduo que precisa do mesmo que compreender administrar um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo. Em algumas modalidades, a metástase é para o pulmão, fígado, linfonodo, osso, glândula adrenal, cérebro, peritônio, músculo ou vagina. Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo inibe a metástase de células de melanoma. Em algumas modalidades, a presente invenção inclui um método para retardar metástases tumorais que compreende administrar um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo. Em algumas destas modalidades, o tempo até a metástase é retardado em 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 12 meses ou mais após tratamento com os compostos da presente invenção.

[00164] Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, é usado para tratar um indivíduo que tem uma doença proliferativa, tal como câncer, conforme descrito aqui. Em algumas modalidades, o indivíduo está em risco de desenvolver uma doença proliferativa, tal como câncer. Em algumas destas modalidades, o indivíduo é determinado como estando em risco de desenvolver câncer com base em um ou mais fatores de risco. Em algumas destas

modalidades, o fator de risco é um histórico familiar e/ou gene associado ao câncer. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer que expressa um alto nível de uma enzima metabolizadora de nucleotídeos. Em algumas modalidades, a enzima metabolizadora de nucleotídeos é uma nucleotidase, tal como CD73 (ecto-5'-nucleotidase, Ecto5'NTase). Em algumas destas modalidades, o indivíduo tem um câncer que expressa um alto nível de uma nucleotidase, tal como CD73. Em qualquer uma destas modalidades, a enzima metabolizadora de nucleotídeos é uma ecto-nucleotidase. Em algumas modalidades, a ecto-nucleotidase degrada o monofosfato de adenosina. Em algumas modalidades, a enzima metabolizadora de nucleotídeos é CD39 (ecto-nucleosídeo trifosfato de difosfo-hidrolase 1, E-NTPDase1). Em algumas destas modalidades, o indivíduo tem um câncer que expressa um alto nível de CD39. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer que expressa um alto nível de um receptor de adenosina, tal como o receptor  $A_{2A}$ .

### ***Terapia Combinada***

[00165] Conforme fornecido aqui, os compostos presentemente descritos ou um sal dos mesmos podem ativar o sistema imunológico ao modular a atividade de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G, por exemplo, ao atuar como um antagonista do receptor  $A_{2A}$ , resultando em efeitos antitumorais significativos. Consequentemente, os presentes compostos ou um sal dos mesmos podem ser usados em combinação com outros agentes antineoplásicos para melhorar a imunoterapia de tumores. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento de uma doença mediada por uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G em um indivíduo que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um agente terapêutico adicional para o indivíduo. Em algumas modalida-

des, a doença mediada por uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G é uma doença proliferativa, tal como câncer.

[00166] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é uma imunoterapia contra o câncer. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente imunoestimulador. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional tem como alvo uma proteína do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é eficaz para estimular, aprimorar ou melhorar uma resposta imune contra um tumor.

[00167] Em outro aspecto, é fornecida aqui uma terapia combinada na qual um composto de fórmula (I) é coadministrado (o que pode ser separada ou simultaneamente) com um ou mais agentes adicionais que são eficazes em estimular respostas imunes para, deste modo, melhorar ainda mais, estimular ou regular positivamente as respostas imunes em um indivíduo. Por exemplo, é fornecido um método para estimular uma resposta imune em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um ou mais anticorpos imunoestimuladores, tal como um anticorpo anti-PD-1, um anticorpo anti-PD-L1 e/ou um anticorpo anti-CTLA-4, de modo que uma resposta imune seja estimulada no indivíduo, por exemplo, para inibir o crescimento do tumor. Como outro exemplo, é fornecido um método para estimular uma resposta imune em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um ou mais anticorpos imunoestimuladores ou imunoterapia, tal como terapia com células T do receptor antigênico quimérico (CAR); anticorpos imunoestimuladores, tal como um anticorpo anti-PD-1, um anticorpo anti-PD-L1 e/ou um anticorpo anti-CTLA-4, de modo que uma resposta imune seja estimulada no indivíduo, por exemplo, para inibir o crescimento do tumor. Em uma modalidade, é administrado ao indivíduo um composto de fórmula

(I), ou um sal do mesmo, e um anticorpo anti-PD-1. Em outra modalidade, é administrado ao indivíduo um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um anticorpo anti-PD-L1. Em ainda outra modalidade, é administrado ao indivíduo um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um anticorpo anti-CTLA-4. Em outra modalidade, o anticorpo imunoestimulador (por exemplo, anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1 e/ou anti-CTLA-4) é um anticorpo humano. Alternativamente, o anticorpo imunoestimulador pode ser, por exemplo, um anticorpo quimérico ou humanizado (por exemplo, preparado a partir de um anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1 e/ou anti-CTLA-4 de camundongo). Em outra modalidade, é administrado ao indivíduo um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e células T CAR (células T geneticamente modificadas).

[00168] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença proliferativa (por exemplo, câncer) que compreende administrar um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um anticorpo anti-PD-1 a um indivíduo. Em outras modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, é administrado em uma dose subterapêutica, o anticorpo anti-PD-1 é administrado em uma dose subterapêutica ou ambos são administrados em uma dose subterapêutica. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para alterar um evento adverso associado ao tratamento de uma doença hiperproliferativa com um agente imunoestimulador que compreende administrar um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e uma dose subterapêutica de anticorpo anti-PD-1 a um indivíduo. Em determinadas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo monoclonal de sequência humana.

[00169] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença hiperproliferativa (por exemplo,

câncer) que compreende administrar um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e um anticorpo anti-PD-L1 a um indivíduo. Em outras modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, é administrado em uma dose subterapêutica, o anticorpo anti-PD-L1 é administrado em uma dose subterapêutica ou ambos são administrados em uma dose subterapêutica. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para alterar um evento adverso associado ao tratamento de uma doença hiperproliferativa com um agente imunostimulador que compreende administrar um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e uma dose subterapêutica de anticorpo anti-PD-L1 a um indivíduo. Em determinadas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é um anticorpo monoclonal de sequência humana.

[00170] Em determinadas modalidades, a combinação de agentes terapêuticos discutida aqui pode ser administrada simultaneamente como uma composição única em um veículo farmacologicamente aceitável ou simultaneamente como composições separadas, cada uma em um veículo farmacologicamente aceitável. Em outra modalidade, a combinação de agentes terapêuticos pode ser administrada sequencialmente. Por exemplo, um anticorpo anti-CTLA-4 e um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, podem ser administrados sequencialmente, tal como administrar primeiro o anticorpo anti-CTLA-4 e depois um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, ou administrar primeiro um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e depois um anticorpo anti-CTLA-4. Adicional ou alternativamente, um anticorpo anti-PD-1 e um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, podem ser administrados sequencialmente, tal como administrar primeiro o anticorpo anti-PD-1 e depois um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, ou administrar primeiro um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e depois um anticorpo anti-DP-1. Adicional ou alternativa-

mente, um anticorpo anti-PD-L1 e um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, podem ser administrados sequencialmente, tal como administrar primeiro um anticorpo anti-PD-L1 e depois um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, ou administrar primeiro um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e depois um anticorpo anti-PD-L1 segundo.

[00171] Além disso, se mais de uma dose da terapia combinada for administrada sequencialmente, a ordem da administração sequencial pode ser revertida ou mantida na mesma ordem em cada ponto de administração, administrações sequenciais podem ser combinadas com administrações simultâneas ou qualquer combinação dos mesmos.

[00172] Opcionalmente, a combinação de um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, pode ser ainda combinada com um agente imunogênico, tais como células cancerosas, antígenos tumorais purificados (incluindo proteínas recombinantes, peptídeos e moléculas de carboidratos), células e células transfectadas com genes que codificam citocinas estimuladoras do sistema imunológico.

[00173] Um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, também pode ser combinado com tratamentos padrão para o câncer. Por exemplo, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, pode ser eficazmente combinado com regimes quimioterapêuticos. Nestes casos, é possível reduzir a dose de outro reagente quimioterapêutico administrado com a combinação da presente invenção (Mokyr *et al.* (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Outras terapias combinadas com um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, incluem radiação, cirurgia ou privação hormonal. Os inibidores de angiogênese também podem ser combinados com um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo. A inibição da angiogênese leva à morte de células tumorais, as quais podem ser uma fonte de antígeno tumoral alimentado nas vias de apresentação de antígeno do hospedeiro.

[00174] Em outro exemplo, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, pode ser usado em conjunto com anticorpos antineoplásicos. A título de exemplo e não desejando estar preso pela teoria, o tratamento com um anticorpo antineoplásico ou um anticorpo antineoplásico conjugado a uma toxina pode levar à morte de células cancerosas (por exemplo, células tumorais) que potencializariam uma resposta imune mediada por CTLA-4, PD-1, PD-L1 ou um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplificativa, um tratamento de uma doença hiperproliferativa (por exemplo, um tumor de câncer) pode incluir um anticorpo antineoplásico em combinação com um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, e anticorpos anti-CTLA-4 e/ou anti-PD-1 e/ou anti-PD-L1, simultânea ou sequencialmente ou qualquer combinação dos mesmos, os quais podem potencializar respostas imunes antitumorais pelo hospedeiro. Outros anticorpos que podem ser usados para ativar a resposta imune do hospedeiro podem ser ainda empregados em combinação com um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo.

[00175] Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, pode ser combinado com uma terapia anti-CD73, tal como um anticorpo anti-CD73.

[00176] Em algumas modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, pode ser combinado com uma terapia anti-CD39, tal como um anticorpo anti-CD39.

[00177] Em ainda outras modalidades, um composto de fórmula (I), ou um sal do mesmo, é administrado em combinação com outro antagonista do receptor de proteína G, tal como um antagonista de adenosina A<sub>1</sub> e/ou A<sub>3</sub>.

### ***Dosagem e Modo de Administração***

[00178] A dose de um composto administrado a um indivíduo (tal como um ser humano) pode variar com o composto específico ou sal

do mesmo, o método de administração e a doença específica, tal como tipo e estágio do câncer, que está sendo tratada. Em algumas modalidades, a quantidade do composto ou sal do mesmo é uma quantidade terapeuticamente eficaz.

[00179] A quantidade eficaz do composto pode, em um aspecto, ser uma dose entre cerca de 0,01 e cerca de 100 mg/kg. Quantidades ou doses efetivas dos compostos da invenção podem ser determinadas por meio de métodos de rotina, tais como modelagem, escalonamento de doses ou ensaios clínicos, levando em consideração fatores de rotina, por exemplo, o modo ou via de administração ou administração de medicamentos, a farmacocinética do agente, a gravidade e o curso da doença a ser tratada, o estado de saúde, a condição e o peso do indivíduo. Uma dose exemplificativa está na faixa de cerca de 0,7 mg a 7 g por dia, ou cerca de 7 mg a 350 mg por dia, ou cerca de 350 mg a 1,75 g por dia, ou cerca de 1,75 a 7 g por dia.

[00180] Qualquer um dos métodos fornecidos aqui pode, em um aspecto, compreender administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica que contém uma quantidade eficaz de um composto fornecido aqui ou um sal do mesmo e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00181] Um composto ou composição da invenção pode ser administrada a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem eficaz durante um período de tempo ou duração desejado, tal como pelo menos cerca de um mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 6 meses ou pelo menos cerca de 12 meses ou mais o qual, em algumas variações, pode durar a vida inteira do indivíduo. Em uma variação, o composto é administrado em um esquema diário ou intermitente. O composto pode ser administrado a um indivíduo continuamente (por exemplo, pelo menos uma vez ao dia) durante um período de tempo. A frequência de dosagem também

pode ser menos de uma vez ao dia, *e.g.*, cerca de uma dose uma vez por semana. A frequência de dosagem pode ser mais de uma vez ao dia, *e.g.*, duas ou três vezes ao dia. A frequência de dosagem também pode ser intermitente, incluindo uma "pausa sem medicamento" (*e.g.*, uma dose diária durante 7 dias seguido por nenhuma dose durante 7 dias, repetido por qualquer período de 14 dias, tal como cerca de 2 meses, cerca de 4 meses, cerca de 6 meses ou mais). Qualquer uma das frequências de dosagem pode empregar qualquer um dos compostos descritos aqui, juntamente com qualquer uma das dosagens descritas aqui.

[00182] Os compostos fornecidos aqui ou um sal dos mesmos podem ser administrados a um indivíduo através de várias vias incluindo, por exemplo, intravenosa, intramuscular, subcutânea, oral e transdérmica. Um composto fornecido aqui pode ser administrado frequentemente em doses baixas, conhecido como 'terapia metronômica', ou como parte de uma terapia de manutenção usando o composto individualmente ou em combinação com um ou mais medicamentos adicionais. A terapia metronômica ou terapia de manutenção pode compreender administrar um composto fornecido aqui em ciclos. A terapia metronômica ou terapia de manutenção pode compreender administrar um composto fornecido aqui através da via intra-tumoral.

[00183] Em um aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de câncer em um indivíduo, administrando parenteralmente ao indivíduo (por exemplo, um humano) uma quantidade eficaz de um composto ou sal do mesmo. Em algumas modalidades, a via de administração é intravenosa, intra-arterial, intramuscular ou subcutânea. Em algumas modalidades, a via de administração é oral. Ainda em outras modalidades, a via de administração é transdérmica.

[00184] A invenção também fornece composições (incluindo composições farmacêuticas) conforme descrito aqui para o uso no tratamento, prevenção e/ou retardo do início e/ou desenvolvimento de cân-

cer e outros métodos descritos aqui. Em determinadas modalidades, a composição compreende uma formulação farmacêutica que está presente em uma forma de dosagem unitária.

[00185] Também são fornecidos artigos de manufatura que compreendem um composto da invenção ou um sal do mesmo, uma composição e as dosagens unitárias descritas aqui em uma embalagem adequada para uso nos métodos descritos aqui. A embalagem adequada é conhecida na técnica e inclui, por exemplo, frascos, vasos, ampolas, garrafas, sacos, embalagens flexíveis e assim por diante. Um artigo de manufatura pode ainda ser esterilizado e/ou selado.

### ***Kits***

[00186] A presente invenção fornece ainda kits para realização dos métodos da invenção que compreendem um ou mais compostos descritos aqui ou uma composição que compreende um composto descrito aqui. Os kits podem empregar qualquer um dos compostos descritos aqui. Em uma variação, o kit emprega um composto descrito aqui ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Os kits podem ser usados para qualquer um ou mais dos usos descritos aqui e, portanto, podem conter instruções para o tratamento de câncer.

[00187] Os kits compreendem, em geral, embalagens adequadas. Os kits podem compreender um ou mais recipientes que compreendem qualquer composto descrito aqui. Cada componente (se houver mais de um componente) pode ser embalado em recipientes separados ou alguns componentes podem ser combinados em um recipiente onde a reatividade cruzada e o prazo de validade permitam.

[00188] Os kits podem estar em formas de dosagem unitária, embalagens a granel (*e.g.*, embalagens com várias doses) ou doses em subunidades. Por exemplo, podem ser fornecidos kits que contêm dosagens suficientes de um composto conforme descrito aqui e/ou um segundo composto farmacêuticamente ativo útil para uma doença deta-

lhada aqui (por exemplo, hipertensão) para permitir o tratamento eficaz de um indivíduo durante um período prolongado, tal como qualquer um de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses ou mais. Os kits também podem incluir doses unitárias múltiplas dos compostos e instruções de uso e ser embalados em quantidades suficientes para armazenamento e uso em farmácias (e.g., farmácias hospitalares e farmácias de manipulação).

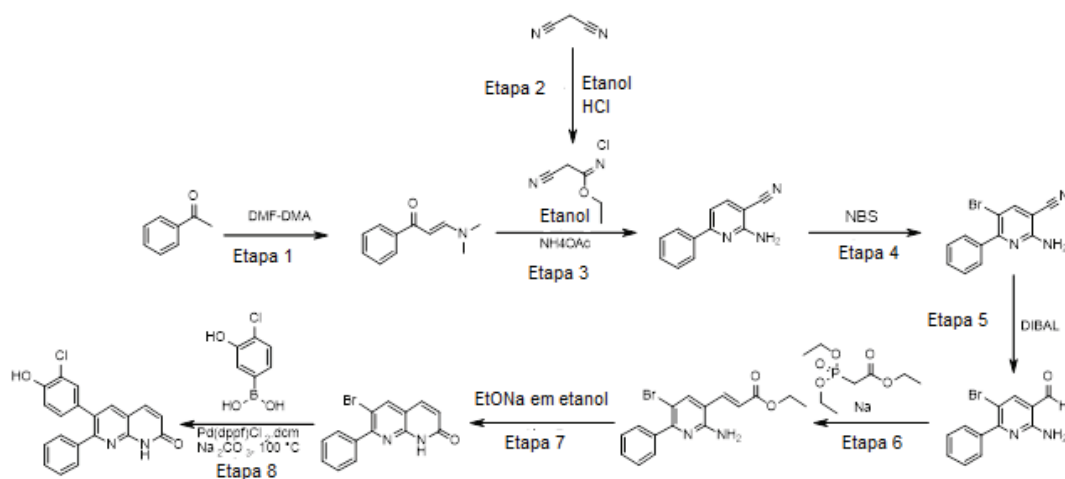
[00189] Os kits podem, opcionalmente, incluir um conjunto de instruções, em geral instruções por escrito, embora meios de armazenamento eletrônico (e.g., disquete magnético ou disco óptico) que contêm instruções relacionadas ao uso do(s) componente(s) dos métodos do presente invenção também sejam aceitáveis. As instruções incluídas no kit incluem, em geral, informações sobre os componentes e sua administração a um indivíduo.

[00190] A invenção pode ainda ser entendida por meio de referência aos exemplos a seguir, os quais são fornecidos a título de ilustração e não são limitativos.

## EXEMPLOS

### *Exemplos Sintéticos*

#### **Exemplo S1. Síntese de 6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-2-ona (Composto No. 1.1)**



[00191] **Etapa 1: Síntese de (E)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona:** Uma mistura de DMF•DMA (21,9 g, 300 mmol, 3,6 equiv.) e acetofenona (10,0 g, 1,0 equiv., 83 mmol) foi aquecida a 100°C durante 16h. A mistura de reação foi, então, esfriada para a TA e diluída com água gelada. Os precipitados amarelos foram filtrados sob vácuo e lavados com água em excesso, seguido por hexano. O sólido amarelo (6 g) foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 176 [M+1]<sup>+</sup>.

[00192] **Etapa 2: Síntese de 2-cianoacetimidato de etila:** Uma solução de malononitrila (10 g, 151,52 mmol) em éter dietílico (60 mL) foi esfriada para 0°C. A esta mistura de reação foi adicionado etanol (7,0 g, 151,52 mmol, 1 equiv.) e HCl a 2M em éter dietílico (40 mL) e a mistura de reação foi deixada agitar a 10°C durante 16h. Os precipitados formados foram filtrados e o sólido foi lavado com éter e seco para proporcionar o produto desejado (6 g, 36 %).

[00193] **Etapa 3: Síntese de 2-amino-6-fenilnicotinonitrila:** A uma solução de (E)-3-(dimetilamino)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (3,0 g, 18,18 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado cloridrato de 2-cianoetanimidato etila (3,2 g, 1,2 equiv., 21,82 mmol) e acetato de amônio (14 g, 181,8 mmol, 10 equiv.) e a mistura de reação foi deixada agitar a 85°C durante 16 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de <sup>1</sup>H RMN. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água gelada (250 mL) e o sólido foi filtrado. O sólido foi lavado com hexano e seco sob vácuo para proporcionar 2,9 g (78 %) de produto desejado. **LCMS:** 196 [M+1]<sup>+</sup>.

[00194] **Etapa 4: Síntese de 2-amino-5-bromo-6-fenilnicotinonitrila:** A uma solução agitada de 2-amino-6-fenilpiridina-3-carbonitrila (2,80 g, 14,36 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (40 mL) foi adicionado NBS aos poucos (2,56 g, 14,36 mmol, 1,0 equiv.). A solução resultante foi entornada sobre gelo para proporcionar precipita-

dos, os quais foram filtrados sob vácuo, lavados com água em excesso e secos a vácuo para proporcionar o produto desejado (3 g), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 274 [M+1]<sup>+</sup>.

[00195] **Etapa 5: Síntese de 2-amino-5-bromo-6-fenilnicotinaldeído:** A uma solução agitada de 2-amino-5-bromo-6-fenilpiridina-3-carbonitrila (1,0 g, 3,64 mmol, 1,0 equiv.) em THF (30 mL) foi adicionada solução a 1M de DIBAL-H em tolueno (12,7 mL, 12,7 mmol, 3,5 eq.) e a mistura de reação foi deixada agitar a 0°C durante 45 min. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e <sup>1</sup>H RMN. À mistura de reação foi adicionado HCl a 2M em água (16 mL) gota a gota a 0°C e a mistura de reação foi deixada agitar na mesma temperatura durante 10 min. A mistura de reação foi basificada com solução saturada de carbonato de sódio (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 × 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido amarelo (0,98 g), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 277 [M+1]<sup>+</sup>.

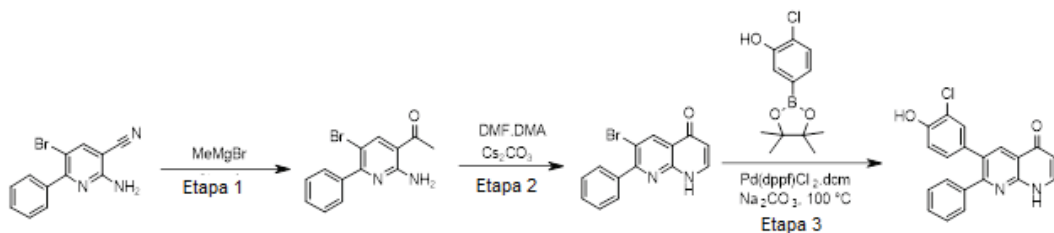
[00196] **Etapa 6: Síntese de (E)-3-(2-amino-5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)acrilato de etila:** A uma solução de 2-dietoxifosforilacetato de etila (0,98 g, 4,38 mmol, 1,0 equiv.) em THF foi adicionado NaH (0,174 g, 4,38 mmol, 1,1 equiv.) a 0°C. A esta mistura foi adicionado 2-amino-5-bromo-6-fenilpiridina-3-carbaldeído (1,10 g, 3,97 mmol, 1,0 equiv.). O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. A mistura de reação foi extinta por meio da adição de água gelada e extraída usando acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo (0,210 g), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 347 [M+1]<sup>+</sup>.

[00197] **Etapa 7 Síntese de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:** Sódio metálico (0,106 g, 4,0 equiv., 4,6 mmol) foi adicionado a etanol (2 mL) a 0°C. A mistura resultante foi agitada nesta temperatura durante 15 min. Uma solução de (E)-3-(2-amino-5-bromo-6-fenil-3-piridil)prop-2-enoato (0,400 g, 1,15 mmol, 1,0 equiv.) em etanol (3 mL) foi adicionada à mistura de reação acima a 0°C e a mistura de reação resultante foi aquecida a 80°C durante 16h. A mistura de reação foi esfriada para a TA e neutralizada por meio da adição de HCl diluído. Os precipitados resultantes foram filtrados, lavados com água em excesso, seguido por lavagem com hexano e secos a vácuo para proporcionar o produto desejado, o qual foi purificado por meio de cromatografia rápida em gel de sílica de fase normal para proporcionar o produto desejado (0,300 g). **LCMS:** 301 [M+1]<sup>+</sup>.

[00198] **Etapa 8: Síntese de 6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:** A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-2-ona (0,140g, 0,46 mmol, 1,0 eq.) e ácido (4-cloro-3-hidroxi-fenil)borônico (0,104 g, 0,60 mmol, 1,3 eq.) em dioxano (3 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. a 2M (0,107 g, 1,0 mmol, 2,2 eq., 0,5 mL). A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. Após isto, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,018 g, 5 % molar) foi adicionado e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante 5 minutos. A reação foi, então, aquecida a 100°C durante 2h. A reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia de fluido supercrítico para proporcionar o produto desejado (0,020 g, 16 %). **LCMS:** 349 [M+1]<sup>+</sup>.

[00199] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,21 (br. s., 1H), 10,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,19 (s, 1H), 6,86 (q, J = 8,64 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 10,27 Hz, 1H).

**Exemplo S2. Síntese de 6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-4-ona (Composto No. 1.2)**



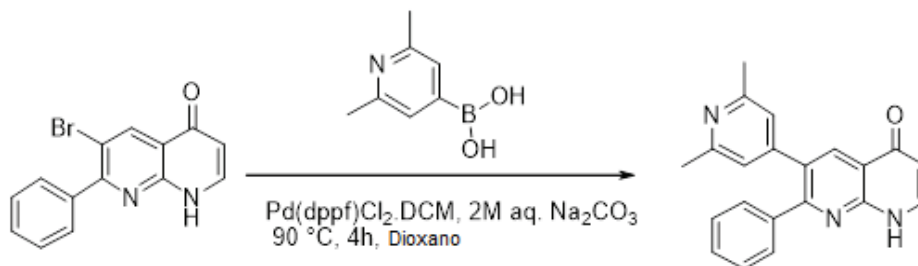
[00200] **Etapa 1: Síntese de 1-(2-amino-5-bromo-6-fenil-3-piridil)etanona:** A uma solução agitada de 2-amino-5-bromo-6-fenil-piridina-3-carbonitrila (2,0 g, 7,30 mmol, 1,0 eq.) em THF (60 mL) foi adicionado MeMgBr a 3M em éter dietílico (11,0 g, 146,9 mmol, 20,0 equiv.) a 0°C. A mistura de reação resultante foi agitada a 50°C durante 16h. A mistura de reação foi, então, esfriada para 0°C e extinta por meio da adição de HCl diluído. A mistura de reação ácida foi neutralizada usando solução aq. de bicarbonato de sódio e extraída usando acetato de etila (2 × 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido verde claro (2,0 g, 94 %), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 291 [M+1]<sup>+</sup>.

[00201] **Etapa 2: Síntese de 6-bromo-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-4-ona:** A uma solução de 1-(2-amino-5-bromo-6-fenil-3-piridil)etanona (2,0 g, 6,89 mmol, 1,0 eq.) em DMF (10 mL) foi adicionado DMF•DMA (1,5 g, 20,68 mmol, 3,0 equiv.). A mistura de reação foi aquecida para 100°C. Após agitação durante 3h, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 13,78 mmol, 2,0 equiv.) foi adicionado e a reação foi agitada durante 16 h a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e diluída com água gelada. Os precipitados resultantes foram filtrados, lavados com água em excesso e secos a vácuo. O sólido obtido foi purificado por meio de cromatografia rápida em gel de sílica de fase normal para proporcionar o sólido amarelo (0,250 g, 12 %). **LCMS:** 301 [M+1]<sup>+</sup>.

[00202] **Etapla 3: Síntese de 6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-4-ona:** A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1H-1,8-naftiridin-4-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 eq.) e 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,127 g, 0,50 mmol, 1,25 eq.) em dioxano (5 mL) foram adicionados 0,4 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. a 2M (0,084 g, 0,8 mmol, 2,0 eq.) sob N<sub>2</sub>. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. Após isto, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,016 g, 5 % molar) foi adicionado e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A reação foi, então, aquecida a 100°C durante 4h. A reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia de fluido supercrítico para proporcionar o produto desejado (0,017 g, 12 %). **LCMS:** 349 [M+1]<sup>+</sup>.

[00203] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,39 (br. s., 1H), 10,30 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,37 (d, *J* = 2,93 Hz, 5H), 7,18 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H).

**Exemplo S3. Síntese de 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.3)**

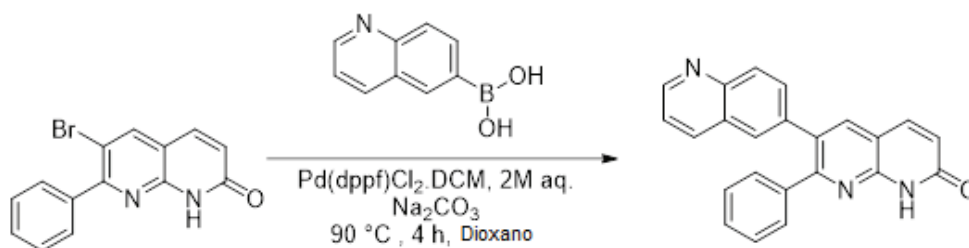


[00204] A uma solução agitada de ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borônico (0,73 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,073 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (2 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) e 0,8 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura

de reação foi adicionado Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,016 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,030 g, 22 %). **LCMS:** 328 [M+1]<sup>+</sup>.

[00205] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (d, *J* = 5,38 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,93 - 8,05 (m, 1H), 7,27 - 7,47 (m, 5H), 6,89 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H), 2,33 (s, 6H).

**Exemplo S4. Síntese de 7-fenil-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.4)**

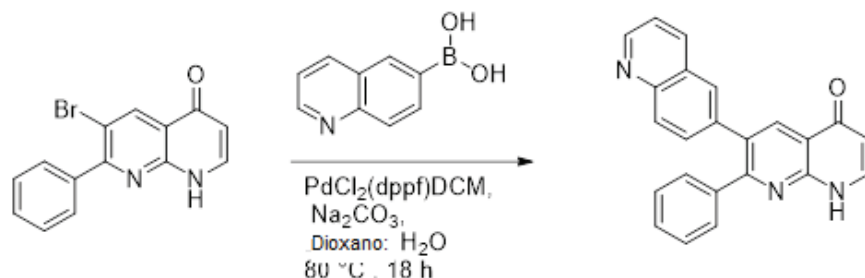


[00206] A uma solução agitada de ácido quinolin-6-ilborônico (0,83 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (4 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso a 2M (0,084 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv., 0,4 mL). A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,016 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purifica-

do por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,020 g, 14 %). **LCMS:** 350 [M+1]<sup>+</sup>.

[00207] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,32 (br. s., 1H), 9,01 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,99 - 8,18 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,65, 8,07 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,47, 8,80 Hz, 1H), 7,17 - 7,41 (m, 5H), 6,65 (d, J = 9,78 Hz, 1H).

**Exemplo S5. Síntese de 7-fenil-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.5)**

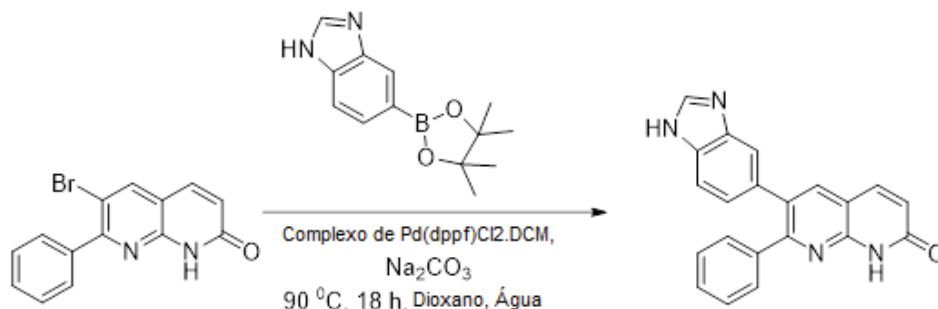


[00208] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4 dioxano (8 mL):água (2 mL) foi adicionado ácido quinolin-6-ilborônico (68 mg, 0,39 mmol, 1,1 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.), complexo de PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (6 mg, 0,008 mmol, 0,025 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de <sup>1</sup>H RMN e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar (8 mg, 8 %) do produto desejado. **LCMS:** 350 [M+1]<sup>+</sup>.

[00209] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,18(d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,40 (d, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,02 (s, 1H),

8,48 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

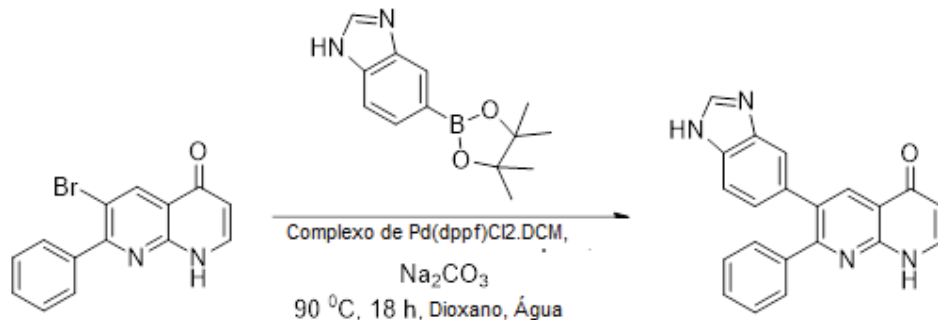
**Exemplo S6. Síntese de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.6)**



[00210] A uma solução agitada de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (0,117 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (3 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,017 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 18 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,015 g, 9 %). **LCMS:** 339 [M+1]<sup>+</sup>.

[00211] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,14 - 8,26 (m, 2H), 8,01 (d, J = 9,21 Hz, 1H), 7,46 (br. s., 2H), 7,34 (d, J = 7,45 Hz, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,21 Hz, 1H)

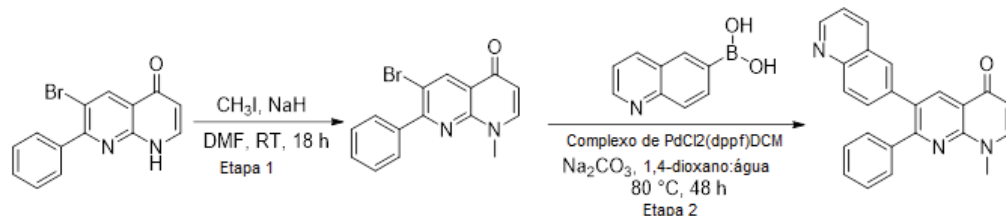
**Exemplo S7. Síntese de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.7)**



[00212] A uma solução agitada de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (0,117 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (3 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,017 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 18h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,010 g, 6 %). **LCMS:** 339 [M+1]<sup>+</sup>.

[00213] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (br. s., 1H), 12,28 (br. s., 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,46 (br. s., 2H), 7,38 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,19 - 7,34 (m, 3H), 7,02 (br. s., 1H), 6,13 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H)

**Exemplo S8. Síntese de 1-metil-7-fenil-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.8)**

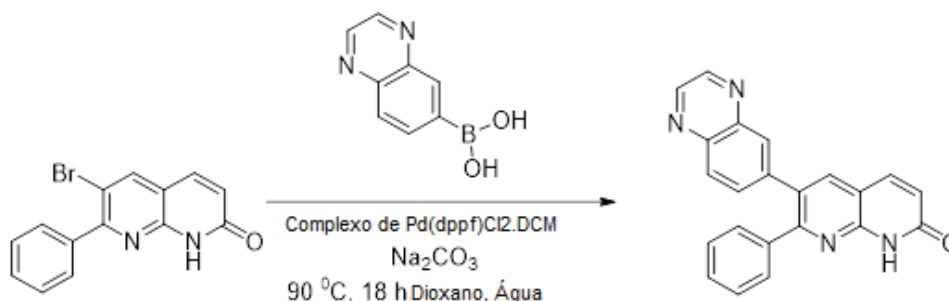


[00214] **Etapa 1: Síntese de 6-bromo-1-metil-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (150 mg, 0,5 mmol, 1,00 eq.) em DMF (3mL) foi adicionado NaH (30 mg, 0,75 mmol, 1,5 eq.) a 0°C. Após 10 min, iodeto de metila (85 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado na mesma temperatura. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com água gelada (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (5 × 20 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (140 mg, 87 %). **LCMS:** 316 [M+1]<sup>+</sup>.

[00215] **Etapa 2: Síntese de 1-metil-7-fenil-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-1-metil-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (140 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) em 1,4 dioxano (8 mL):água (2 mL) foi adicionado ácido quinolin-6-ila borônico (84 mg, 0,49 mmol, 1,1 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 mg, 0,89 mmol, 2 eq.) e complexo de PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (18 mg, 0,022 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub>, seguido por aquecimento a 80°C durante 48 h. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (25 mg, 15 %).



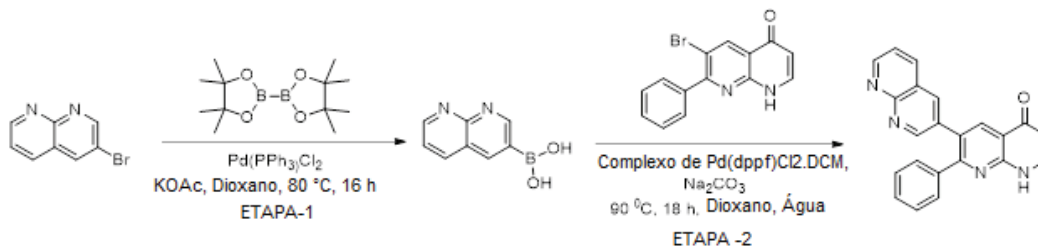
**Exemplo S10. Síntese de 7-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.10)**



[00219] A uma solução agitada de ácido quinoxalin-6-ilborônico (0,84 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,017 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 18 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,006 g, 4 %). **LCMS:** 351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00220] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,84 - 8,93 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,02 - 8,14 (m, 2H), 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,17 - 7,34 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H).

**Exemplo S11. Síntese de 2-fenil-[3,3'-bi(1,8-naftiridin)]-5(8H)-ona (Composto No. 1.11)**

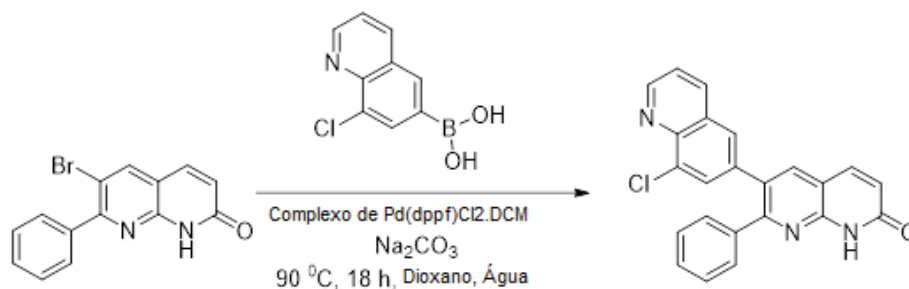


[00221] **Etapa 1: Síntese de ácido (1,8-naftiridin-3-il)borônico:** A uma solução de 3-bromo-1,8-naftiridina (0,160 g, 0,76 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (3 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-bis(pinacolato)diboro) (0,289 mg, 1,14 mmol, 1,5 eq.), KOAc (0,224g, 2,28 mmol, 3 eq.) e complexo de Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0,026 g, 0,038 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e deixada agitar a 80°C durante 16 h. A mistura de reação foi esfriada para a TA e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado (0,120 g, 90 %) e usado para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 175 [M+1]<sup>+</sup>.

[00222] **Etapa 2: Síntese de 2-fenil-[3,3'-bi(1,8-naftiridin)]-5(8H)-ona:** A uma solução agitada de ácido (1,8-naftiridin-3-il)borônico (0,068 g, 0,39 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,014 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 18 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,040 g, 29 %). **LCMS:** 351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00223]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,52 (br. s., 1H), 9,14 (br. s., 1H), 8,70 (d,  $J = 5,26$  Hz, 2H), 8,48 - 8,67 (m, 2H), 8,05 (d,  $J = 7,45$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 3,95$  Hz, 1H), 7,24 - 7,48 (m, 4H), 6,21 (d,  $J = 7,89$  Hz, 1H)

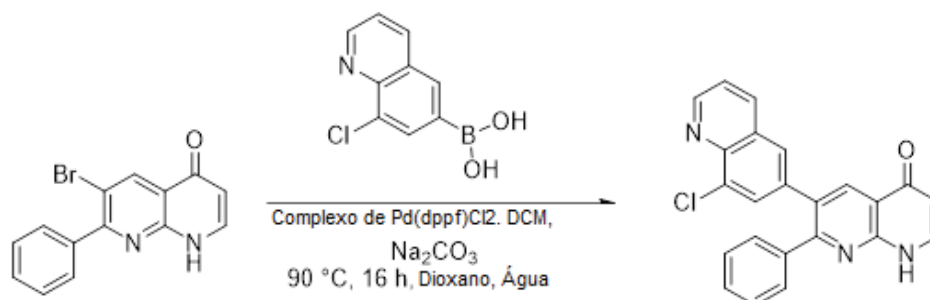
**Exemplo S12. Síntese de 6-(8-cloroquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.12)**



[00224] A uma solução agitada de ácido (8-cloroquinolin-6-il)borônico (0,083 g, 0,40 mmol, 1,2 equiv.) e 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,070 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,014 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 18 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,013 g, 10 %). **LCMS:** 384 [M+1]<sup>+</sup>.

[00225]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,34 (br. s., 1H), 9,01 (d,  $J = 3,07$  Hz, 1H), 8,30 - 8,46 (m, 2H), 8,03 (d,  $J = 9,21$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 - 7,73 (m, 2H), 7,23 - 7,45 (m, 5H), 6,66 (d,  $J = 9,65$  Hz, 1H)

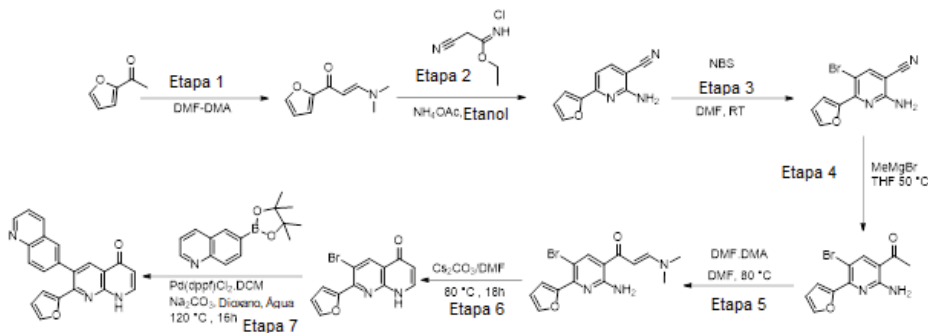
**Exemplo S13. Síntese de 6-(8-cloroquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.13)**



[00226] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (8-cloroquinolin-6-il)borônico (0,083 g, 0,40 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,070 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,014 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,010 g, 10 %). **LCMS:** 384 [M+1]<sup>+</sup>.

[00227] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 7,97 - 8,11 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 4,38, 8,33 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H)

**Exemplo S14. Síntese de 7-(furan-2-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.14)**



[00228] **Etapa 1: Síntese de 3-(dimetilamino)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona:** Uma mistura de DMF•DMA (21,9 g, 297,17 mmol, 3,6 eq.) e 1-(furan-2-il)etanona (10,0 g, 90,81 mmol, 1,0 eq.) foi aquecida a 100°C durante 16 h. A mistura de reação foi, então, esfriada para a TA e diluída com água gelada. Os precipitados amarelos foram filtrados sob vácuo e lavados com água em excesso, seguido por hexano. O sólido amarelo (13,4 g, 88 %) foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 166 [M+1]<sup>+</sup>.

[00229] **Etapa 2: Síntese de 2-amino-6-(furan-2-il)nicotinonitrila:** A uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (9,0 g, 54,54 mmol, 1,00 eq.) em etanol (200 mL) foi adicionado cloridrato de 2-cianoetanimidato de etila (9,68 g, 1,2 eq., 65,45 mmol) e acetato de amônio (48,50 g, 54,5 mmol, 10 eq.). A mistura de reação foi deixada agitar a 85°C durante 16 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de LCMS. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água gelada (250 mL) e o sólido foi filtrado. O sólido foi lavado com hexano e seco sob vácuo para proporcionar o produto desejado (5,7 g, 57 %). **LCMS:** 186 [M+1]<sup>+</sup>.

[00230] **Etapa 3: Síntese de 2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)nicotinonitrila:** A uma solução agitada de 2-amino-6-(furan-2-il)nicotinonitrila (3,0 g 16,21 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (120 mL) foi adicionado NBS aos poucos (2,88 g, 16,21 mmol, 1,0 equiv.). A mistura de reação

foi deixada agitar em TA. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi entornada sobre gelo para proporcionar precipitados, os quais foram filtrados sob vácuo, lavados com água em excesso e secos a vácuo para proporcionar o produto desejado (2,2 g, 52 %), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 264 [M+1]<sup>+</sup>.

[00231] **Etapa 4: Síntese de 1-(2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)piridin-3-il)etanona:** A uma solução agitada de 2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)nicotinonitrila (1,6 g, 6,08 mmol, 1,0 eq.) em THF (60 mL) foi adicionado MeMgBr a 3M em éter dietílico (40,0 mL, 121,6 mmol, 20,0 equiv.) a 0°C. A mistura de reação resultante foi agitada a 50°C durante 16 h. A mistura de reação foi, então, esfriada para 0°C e extinta por meio da adição de HCl diluído. A mistura de reação ácida foi neutralizada usando solução aq. de bicarbonato de sódio e extraída usando acetato de etila (2 × 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido verde claro (1,1 g, 64 %), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 281 [M+1]<sup>+</sup>.

[00232] **Etapa 5: Síntese de 1-(2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)piridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona:** A uma solução de 1-(2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)piridin-3-il)etanona (1,0 g, 3,58 mmol, 1,0 eq.) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado DMF•DMA (0,52 mL 3,94 mmol, 1,1 equiv.). A mistura de reação foi aquecida para 100°C durante 3h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (800 mg, 61 %). **LCMS:** 336 [M+1]<sup>+</sup>.

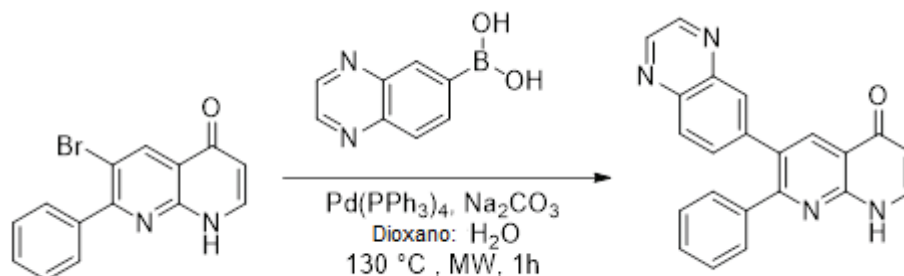
[00233] **Etapa 6: Síntese de 6-bromo-7-(furan-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução agitada de 1-(2-amino-5-bromo-6-(furan-2-il)piridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (1,0 g, 2,98 mmol, 1,0 eq.) em DMF (10,0 mL) foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,94 g, 2,0 eq., 5,97

mmol) e deixada agitar a 100°C durante 16 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. A mistura de reação foi diluída com água gelada e os precipitados resultantes foram filtrados e secos a vácuo para proporcionar o produto desejado (0,400 g, 50 %). **LCMS:** 291[M+1]<sup>+</sup>.

[00234] **Etapa 7: Síntese de 7-(furan-2-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução agitada de 6-bromo-7-(furan-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,100 g, 0,34 mmol, 1,0 eq.), quinolina (0,072 g, 0,41 mmol, 1,2 eq.) em dioxano (5 mL) foram adicionados 0,4 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. a 2M (0,073 g, 0,68 mmol, 2,0 eq.) sob N<sub>2</sub>. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. Após isto, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,014 g, 5 % molar) foi adicionado e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A reação foi, então, aquecida a 100°C durante 16 h. A reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia de fluido super-crítico para proporcionar o produto desejado (0,018 g, 15 %). **LCMS:** 340 [M+1]<sup>+</sup>.

[00235] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 - 8,15 (m, 3H), 7,55 - 7,76 (m, 3H), 6,44 - 6,54 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H)

Exemplo S15. Síntese de 7-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.15)



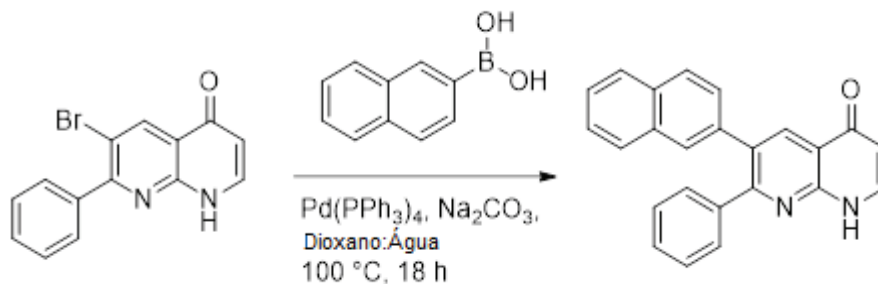
[00236] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

(100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em DME (8 mL): água (2 mL) foram adicionados ácido quinoxalin-6-ilborônico (63 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) e  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11 mg, 0,008 mmol, 0,025 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de  $\text{N}_2$  e a mistura de reação foi aquecida a  $130^\circ\text{C}$  durante 1 h sob irradiação de micro-ondas. A reação foi monitorada por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída usando acetato de etila ( $2 \times 20$  mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (15 mg, 13 %).

**LCMS:** 351  $[\text{M}+1]^+$ .

[00237]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,20 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

*Exemplo S16. Síntese de 6-(naftalen-2-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.16)*

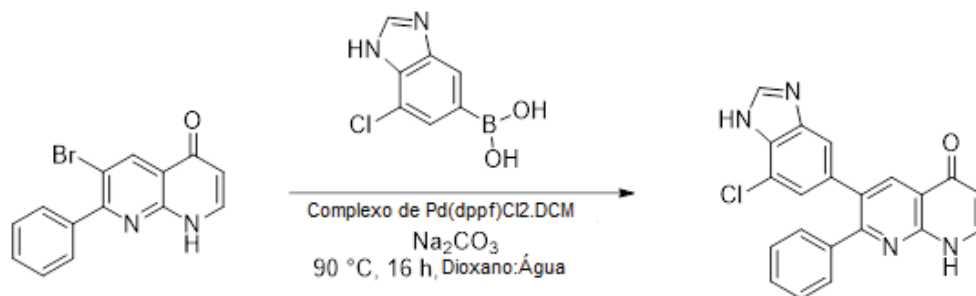


[00238] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em dioxano (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido naftalen-2-ilborônico (62 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) e  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (13 mg, 0,008 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de  $\text{N}_2$  e a mistura de reação foi aquecida a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída usando acetato de etila ( $2 \times 20$  mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e

concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (12 mg, 9 %). **LCMS:** 349 [M+1]<sup>+</sup>.

[00239] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,18 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (t, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

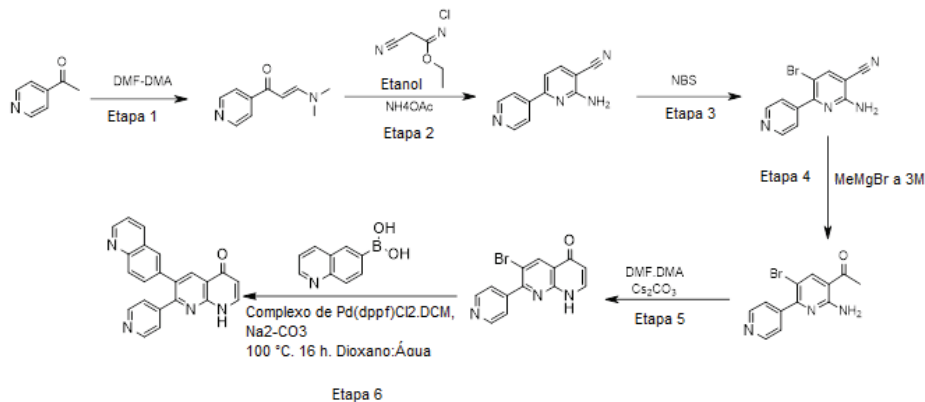
*Exemplo S17. Síntese de 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.17)*



[00240] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (7-cloro-1H-benzo [d]imidazol-5-il)borônico (0,108 g, 0,39 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,014 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,008 g, 7 %). **LCMS:** 373 [M+1]<sup>+</sup>.

[00241] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,45 Hz, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,10 (br. s., 1H), 6,15 (d, J = 7,89 Hz, 1H)

**Exemplo S18. Síntese de 7-(piridin-4-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.18)**



[00242] **Etapa 1: Síntese de (E)-3-(dimetilamino)-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona:** Uma mistura de  $\text{DMF}\cdot\text{DMA}$  (21,9 g, 297,17 mmol, 3,6 eq.) e 1-(piridin-4-il)etan-1-ona (10,0 g, 1,0 eq., 83 mmol) foi aquecida a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 h. A mistura de reação foi, então, esfriada para a TA e diluída com água gelada. Os precipitados amarelos foram filtrados sob vácuo e lavados com água em excesso, seguido por hexano. O sólido amarelo (14,8 g) foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 176  $[\text{M}+1]^+$ .

[00243] **Etapa 2: Síntese de 6-amino-[2,4'-bipiridina]-5-carbonitrila:** A uma solução de (E)-3-(dimetilamino)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (11,0 g, 62,5 mmol) em etanol (200 mL) foi adicionado cloridrato de 2-cianoetanimidato de etila 11,1 g, 1,2 equiv., 75,0 mmol) e acetato de amônio (55,62 g, 625,0 mmol, 10 equiv.) e a mistura de reação foi deixada agitar a  $85^\circ\text{C}$  durante 16 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de  $^1\text{H}$  RMN. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água gelada (250 mL) e o sólido foi filtrado. O sólido foi lavado com hexano e seco sob vácuo para proporcionar o produto desejado (9,8 g, 80 %). **LCMS:** 196  $[\text{M}+1]^+$ .

[00244] **Etapa 3: Síntese de 6-amino-3-bromo-[2,4'-bipiridina]-5-carbonitrila:** A uma solução agitada de 6-amino-[2,4'-bipiridina]-5-carbonitrila (11,0 g, 56,06 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (120 mL) foi adicio-

nado NBS aos poucos (9,97 g, 56,06 mmol, 1,0 equiv.). A solução resultante foi entornada sobre gelo para proporcionar precipitados, os quais foram filtrados sob vácuo, lavados com água em excesso e secos a vácuo para proporcionar o produto desejado (9,8 g, 64 %), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 275 [M+1]<sup>+</sup>.

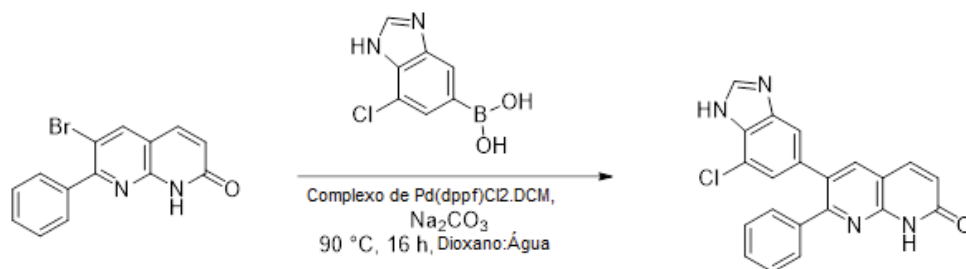
[00245] **Etapa 4: Síntese de 1-(6-amino-3-bromo-[2,4'-bipiridin]-5-il)etan-1-ona:** A uma solução agitada de 6-amino-3-bromo-[2,4'-bipiridina]-5-carbonitrila (4,0 g, 14,59 mmol, 1,0 eq.) em THF (60 mL) foi adicionado MeMgBr a 3M em éter dietílico (35,0 ml, 291,8 mmol, 20,0 equiv.) a 0°C. A mistura de reação resultante foi agitada a 50°C durante 16h. A mistura de reação foi, então, esfriada para 0°C e extinta por meio da adição de HCl diluído. A mistura de reação ácida foi neutralizada usando solução aq. de bicarbonato de sódio e extraída usando acetato de etila (2 × 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido verde claro (2,27 g, 51 %), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 292 [M+1]<sup>+</sup>.

[00246] **Etapa 5: Síntese de 6-bromo-7-(piridin-4-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 1-(6-amino-3-bromo-[2,4'-bipiridin]-5-il)etan-1-ona (1,3 g, 4,46 mmol, 1,0 eq.) em DMF (10 mL) foi adicionado DMF•DMA (1,06 g, 8,92 mmol, 2,0 equiv.). A mistura de reação foi aquecida para 100°C. Após agitação durante 3h, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 13,78 mmol, 2,0 equiv.) foi adicionado e a reação foi agitada durante 16 h a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e diluída com água gelada. Os precipitados resultantes foram filtrados, lavados com água em excesso e secos a vácuo. O sólido obtido foi purificado por meio de cromatografia rápida em gel de sílica de fase normal para proporcionar o sólido amarelo (0,700 g, 54 %). **LCMS:** 302 [M+1]<sup>+</sup>.

[00247] **Etapla 6: Síntese de 7-(piridin-4-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução agitada de 6-bromo-7-(piridin-4-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 eq.) e ácido quinolin-6-ilborônico (0,068 g, 0,39 mmol, 1,2 eq.) em dioxano (5 mL) foram adicionados 0,4 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. a 2M (0,070 g, 0,66 mmol, 2,0 eq.) sob N<sub>2</sub>. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. Após isto, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,014 g, 5 % molar) foi adicionado e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A reação foi, então, aquecida a 100°C durante 16 h. A reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia de fluido supercrítico para proporcionar o produto desejado (0,063 g, 54 %). **LCMS:** 351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00248] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,3-7,4 (2H), 7,4-7,5(1H), 7,5-7,6(1H), 7,8-7,9(1H) 8,0-8,1(2H), 8,3-8,4(1H) 8,5-8,6(1H), 8,6-8,7(1H), 8,9-9,0(1H), 12,5-12,6(1H).

**Exemplo S19. Síntese de 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.19)**

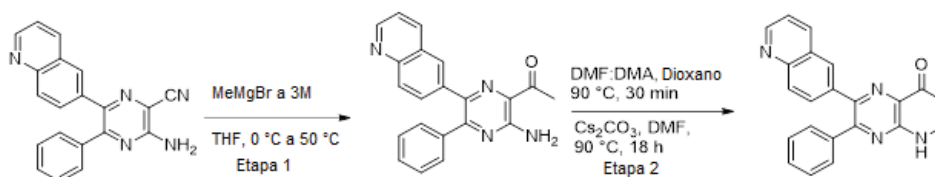


[00249] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)borônico (0,108 g, 0,39 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistu-

ra de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,014 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,008 g, 7 %). **LCMS**: 373 [M+1]<sup>+</sup>.

[00250] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,25 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,65 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,45 Hz, 3H), 7,28 (d, J = 7,02 Hz, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,21 Hz, 1H)

**Exemplo S20. Síntese de 7-(piridin-3-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.20)**



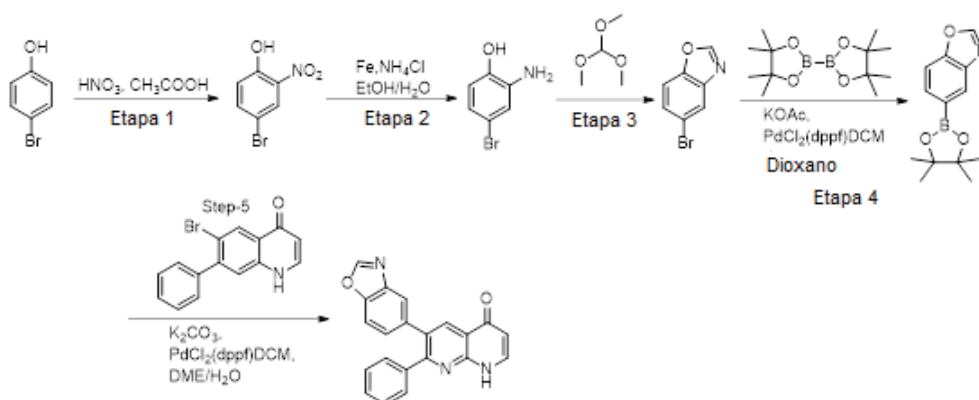
[00251] **Etapa 1: 1-(3-amino-5-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazin-2-il)etan-1-ona:** A uma solução agitada de 3-amino-5-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazina-2-carbonitrila (0,100 g, 0,32 mmol, 1,0 eq.) em THF (5 mL) foi adicionado MeMgBr a 3M em éter dietílico (1 mL, 0,360 g, 10,0 eq., 3,0 mmol) a 0°C. A mistura de reação resultante foi agitada a 50°C durante 16 h. A mistura de reação foi, então, esfriada para a TA e acidificada lentamente com HCl diluído. A mistura de reação acidificada foi agitada durante 1h a 50°C. A mistura de reação foi novamente deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo claro (0,090 g, 97 %). **LCMS**: 291

[M+1]<sup>+</sup>.

[00252] **Etapa 2: Síntese de 7-(piridin-3-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 1-(6-amino-3-(quinolin-6-il)-2,3'-bipiridin-5-il)etanona (0,090 g, 0,31 mmol, 1,00 eq.), em 1,4 dioxano (5 mL), foi adicionado DMF:DMA (0,044 g, 0,37 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 30 minutos. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto semissólido obtido foi redissolvido em DMF (2 mL) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,150 g, 0,46 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado. A mistura de reação foi novamente aquecida a 90°C durante 18 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água gelada (25 mL) e extraída usando acetato de etila (3 × 25 mL). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (0,010 g, 10 %). **LCMS:** 351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00253] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) e 8,92 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H), 8,06 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 3H), 7,29 - 7,44 (m, 3H), 6,33 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H)

**Exemplo S21. Síntese de 6-(benzo[d]oxazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.21)**



[00254] **Etapa 1: Síntese de 4-bromo-2-nitrofenol:** A uma solução de 6-bromofenol (5 g, 28,90 mmol, 1 eq.) em ácido acético (10 mL) foi

adicionado ácido nítrico (1 mL) gota a gota. A mistura de reação foi agitada em TA durante 5 min. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 5 min. A mistura de reação foi adicionada sobre gelo, o sólido precipitado foi filtrado e seco para proporcionar 4-bromo-2-nitrofenol (6 g, 95,23 %) como um sólido amarelo. **LCMS:** 217 [M+1]<sup>+</sup>.

[00255] **Etapa 2: Síntese de 2-amino-4-bromofenol:** A uma solução de 4-bromo-2-nitrofenol (3g, 13,76 mmol, 1 eq.) em etanol-água (50 mL) foi adicionado cloreto de amônio (2,1 g, 41,28 mmol, 3 eq.) e ferro (2,3 g, 41,28mmol. A reação foi agitada a 90°C durante 2 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 2h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, evaporada sob pressão reduzida para remover o solvente, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de Combi-Flash para obter o 2-amino-4-bromofenol (2 g, 80 %) como um sólido marrom. **LCMS:** 188 [M+1]<sup>+</sup>.

[00256] **Etapa 3: Síntese de 5-bromobenzo[d]oxazol:** Uma solução de 2-amino-4-bromofenol (1,5, 7,90 mmol, 1 eq.) em ortoformiato de metila(10 mL) foi agitada a 150°C durante 4-6 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 6 h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, evaporada sob pressão reduzida para remover o solvente, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de Combi-Flash para obter o 5-bromobenzo[d]oxazol (1,2 g, 80,0 %) como um sólido amarelo. **LCMS:** 298 [M+1]<sup>+</sup>.

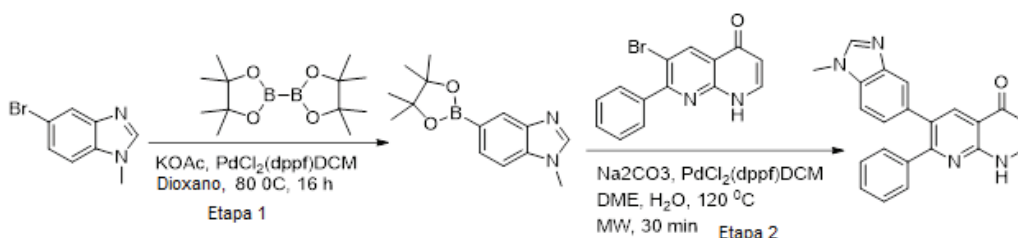
[00257] **Etapa 4: Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol:** A uma solução de 5-bromobenzo[d]oxazol (1,2 g, 6,06 mmol, 1 eq.) em DMF (10 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-bis(pinacolato)diboro (1,68 g, 1,66 mmol, 1,1 eq.), KOAc (1,7g, 18,09 mmol, 3 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (247 mg, 0,23 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 18 h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de Combi-Flash (EtOAc a 0-100 %-Hexano) para proporcionar o produto desejado (900 mg, 60 %) como um sólido esbranquiçado. **LCMS:** 246 [M+1]<sup>+</sup>.

[00258] **Etapa 5: Síntese de 6-(benzo[d]oxazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-7-fenilquinolin-4(1H)-ona (100 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) em DME-água (2 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (97 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (13,86 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi agitada a 100°C durante 12 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 12h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 9 %) como um sólido esbranquiçado. **LCMS:** 340

[M+1]<sup>+</sup>.

[00259] <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40(s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,40-7,20(m, 5H), 6,18(d, 1H).

**Exemplo S22. Síntese de 6-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.22)**



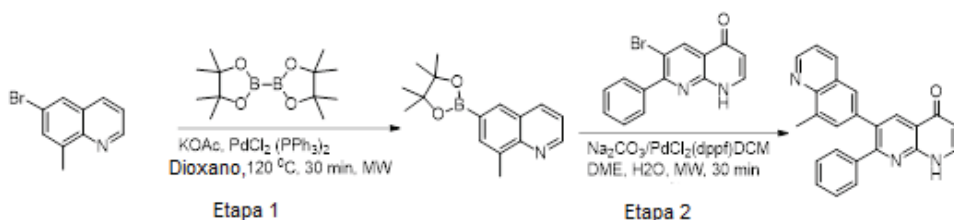
[00260] **Etapa 1: Síntese de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol:** A uma solução de 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (200 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (10 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-bis(pinacolato)diboro) (287 mg, 1,13 mmol, 1,2 eq.), KOAc (276 mg, 2,82 mmol, 2 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (76 mg, 0,09 mmol, 0,09 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi agitada a 80°C durante 16 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 18 h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de Combi-Flash (EtOAc a 0-100 %-Hexano) para proporcionar o produto desejado (120 mg, 49 %) como um óleo marrom. **LCMS** : 259 [M+1]<sup>+</sup>.

[00261] **Etapa 2: Síntese de 6-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) em DME-água (2 mL) foram adicionados 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-benzo[d]imidazol (102 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq.),  $K_2CO_3$  (136 mg, 0,99 mmol, 3 eq.) e  $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$  (53 mg, 0,06 mmol, 0,2 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com  $N_2$  e a mistura de reação foi agitada a  $120^\circ C$  durante 30 min sob irradiação de micro-ondas. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 30 min. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila ( $2 \times 50$  mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 10 %) como um sólido esbranquiçado. **LCMS:** 353  $[M+1]^+$ .

[00262]  $^1H$ RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,56 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,98-7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,80 (s, 2H).

**Exemplo S23. Síntese de 6-(8-metilquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.23)**



[00263] **Etapa 1: Síntese de 8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina:** A uma solução de 6-bromo-8-metilquinolina (100 mg, 0,45 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (10 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-bis(pinacolato)diboro) (127 mg, 0,49 mmol, 1,1 eq.), KOAc (88 mg, 0,90 mmol, 2 eq.) e  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (15,7 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com  $N_2$  e a mistura de reação foi aquecida sob irradiação de micro-ondas durante 30 min a  $120^\circ C$ . A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que

estava concluída após 30 min. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou um produto bruto (150 mg), o qual foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação adicional. **LCMS** : 269 [M+1]<sup>+</sup>.

[00264] **Etapa 2: Síntese de 6-(8-metilquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em DME-Água (2 mL) foram adicionados 8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (107 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (13, mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi agitada a 120°C durante 30 min sob irradiação de micro-ondas. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 30 min. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 8 %) como um sólido esbranquiçado. **LCMS:** 364 [M+1]<sup>+</sup>.

[00265] <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (s, 1H), 8,96(d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,00(d 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50-7,20 (m, 7H), 6,20 (d, 1H), 2,60 (s, 3H).



[00268] **Etapa 1: Síntese de 2-amino-6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida:** A uma solução agitada de ácido 2-amino-6-cloronicotínico (1,136 g, 6,56 mmol, 1,0 eq.) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,965 g, 9,85 mmol, 1,5 eq.) em DMF (20 mL) foram adicionados EDC (1,9 g, 9,85 mmol, 1,5 eq.), HOBt (1,5 g, 9,85 mmol, 1,5 eq.) e DIPEA (2,58 g, 20,0 mmol, 3,0 eq.). A reação foi deixada agitar em TA durante 16 h. A mistura de reação foi, então, extraída usando acetato de etila (2 × 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada (salmoura), seca (sulfato de sódio anidro) e concentrada sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia rápida em coluna de fase normal para proporcionar o produto desejado (1,0 g). **LCMS:** 216 [M+1]<sup>+</sup>.

[00269] **Etapa 2: Síntese de 1-(2-amino-6-cloropiridin-3-il)etanona:** Uma solução de 2-amino-6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (500 mg, 2,32 mmol, 1,00 eq.) em THF (20 mL) foi esfriada para 0°C e MeMgBr a 3M em THF (2,713 mL, 3,5 mmol) foi adicionado na mesma temperatura. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura durante 30 min. Após isto, a mistura de reação foi extinta usando uma solução saturada recém-preparada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (300 mg, 47 %). **LCMS:** 171 [M+1]<sup>+</sup>.

[00270] **Etapa 3: Síntese de 1-(2-amino-5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-6-cloropiridin-3-il)etanona (1,5 g, 8,82 mmol, 1 eq.) em uma mistura de ACN (50 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (1,895 g, 10,58 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi monitorada por meio de TLC e RMN. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada

orgânica foi separada, lavada com água (5 × 20 mL) e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para proporcionar (1,800 g, 85 %) de 1-(2-amino-5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etanona. **LCMS:** 249 [M+1]<sup>+</sup>.

[00271] **Etapa 4: Síntese de 1-(2-amino-6-cloro-5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etanona (1,100 g, 4,40 mmol, 1 eq.) em DME (10 mL):água (1 mL) foram adicionados ácido quinolin-6-ilborônico (0,756 g, 4,39 mmol, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,912 g, 6,6 mmol, 1,5 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (0,179 g, 0,22 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 140°C durante 30 min. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia rápida em coluna para proporcionar o produto desejado (350 mg, 26 %). **LCMS:** 298 [M+1]<sup>+</sup>.

[00272] **Etapa 5: Síntese de 1-(2-amino-6-(5-metilfuran-2-il)-5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-6-cloro-5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)etanona (200 mg, 0,67 mmol, 1 eq.) em DME (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido 5-metilfuran-2-ilborônico (109 mg, 0,87 mmol, 1,3 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 mg, 1,006 mmol, 1,5 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (27 mg, 0,03 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 110°C durante 1h. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia

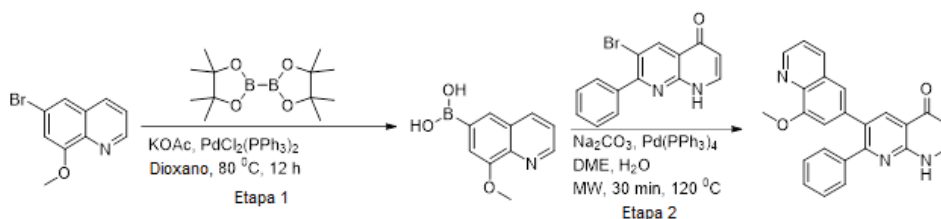
rápida em coluna para proporcionar o produto desejado (160 mg, 69 %). **LCMS:** 344 [M+1]<sup>+</sup>.

[00273] **Etapa 6: Síntese de (E)-N'-(3-acetil-6-(5-metilfuran-2-il)-5-(quinolin-6-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida:** A uma solução de 1-(2-amino-6-(5-metilfuran-2-il)-5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)etanolona (100 mg, 0,29 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado DMF:DMA (346 mg, 2,91 mmol, 2,5 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 90° C durante 30 min. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (100 mg, 86 %). **LCMS:** 399 [M+1]<sup>+</sup>.

[00274] **Etapa 7: Síntese de 7-(5-metilfuran-2-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de N'-(3-acetil-6-(5-metilfuran-2-il)-5-(quinolin-6-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) em DMF (1 mL) foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 0,37 mmol, 1,5 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 90° C durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água gelada (25 mL). Precipitação de produto foi observada e filtrado usado como estava. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 11 %). **LCMS:** 354 [M+1]<sup>+</sup>.

[00275] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,20 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 12,40 (bs, 1H).

**Exemplo S26. Síntese de 6-(8-metoxiquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.26)**

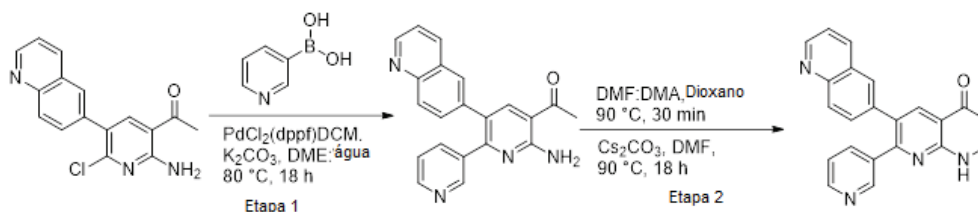


[00276] **Etapa 1: Síntese de ácido 8-metoxiquinolin-6-ilborônico:** A uma solução de 6-bromo-8-metoxiquinolina (200 mg, 084 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (10 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-bis(pinacolato)diboro (256 mg, 1,00 mmol, 1,2 eq.), KOAc (164 mg, 1,68 mmol, 2 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (68 mg, 0,168 mmol, 0,2 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 12h. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 12h. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação para proporcionar ácido 8-metoxiquinolin-6-ilborônico (120 mg), o qual foi usado diretamente na próxima etapa. **LCMS** : 204 [M+1]<sup>+</sup>.

[00277] **Etapa 2: Síntese de 6-(8-metoxiquinolin-6-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em DME-água (2 mL) foram adicionados ácido 8-metoxiquinolin-6-ilborônico (80,9 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136,62 mg, 0,99 mmol, 3,0 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (13,4 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada com N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi agitada a 120°C durante 30 min em um micro-ondas. A reação foi monitorada por meio de LCMS e descobriu-se que estava concluída após 30 min. A mistura de reação foi esfriada para a TA, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 8 %) como um sólido esbranquiçado. **LCMS:**



**Exemplo S28. Síntese de 7-(piridin-3-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.28)**



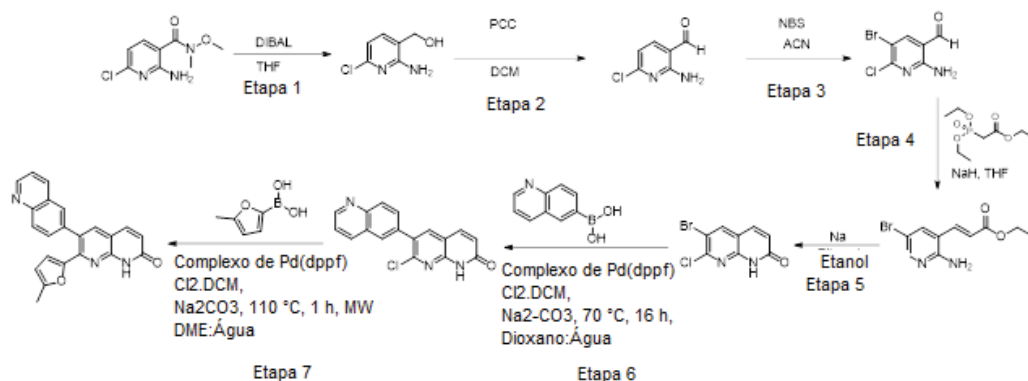
[00281] **Etapa 1: Síntese de 1-(6-amino-3-(quinolin-6-il)-2,3'-bipiridin-5-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-6-cloro-5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)etanona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em DME (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido piridin-3-ilborônico (49 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg, 0,50 mmol, 1,5 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (13 mg, 0,015 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (200 mg), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 341 [M+1]<sup>+</sup>.

[00282] **Etapa 2: Síntese de 7-(piridin-3-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona:** A uma solução de 1-(6-amino-3-(quinolin-6-il)-2,3'-bipiridin-5-il)etanona (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 eq.), em 1,4 dioxano (5 mL), foi adicionado DMF:DMA (346 mg, 2,91 mmol, 2,5 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 30 min. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto semissólido obtido foi dissolvido em DMF (2 mL) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (246 mg, 0,75 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado. A mistura de reação foi novamente aquecida a 90°C durante 18 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de LCMS. A mis-

tura de reação foi diluída com água gelada (25 mL) e os precipitados obtido foram filtrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (10 mg, 6 %). **LCMS:** 351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00283] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,20 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,50-8,60 (d, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,98 (d, 1H), 12,42 (bs, 1H).

**Exemplo S29. Síntese de 7-(5-metilfuran-2-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.29)**



[00284] **Etapa 1: Síntese de (2-amino-6-cloropiridin-3-il)metanol:** A uma solução agitada de 2-amino-6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 eq.) em THF (20 mL) foi adicionada solução a 1M de DIBAL-H em tolueno (23,14 mL, 5,0 eq.) gota a gota a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. À mistura de reação foi adicionado NH<sub>4</sub>Cl aquoso e extraída usando acetato de etila (3 × 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi adicionalmente triturado com pentano para proporcionar o produto desejado (0,330 g, 45 %). **LCMS:** 159 [M+1]<sup>+</sup>.

[00285] **Etapa 2: Síntese de 2-amino-6-cloronicotinaldeído:** A uma solução de (2-amino-6-cloropiridin-3-il)metanol (2,67 g, 16,83

mmol, 1,0 eq.) em DCM (40 mL) foi adicionado PCC (7,26 g, 33,6 mmol, 2,0 eq.) a 0°C, a reação foi deixada agitar em TA, o progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. Após conclusão da reação, a reação foi filtrada através de Celite. Os filtrados foram lavados com salmoura e secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob vácuo para proporcionar o produto desejado (1,92g, 73 %). **LCMS:** 157 [M+1]<sup>+</sup>.

[00286] **Etapa 3: Síntese de 2-amino-5-bromo-6-cloronicotinaldeído:** A uma solução agitada de 2-amino-6-cloronicotinaldeído (1,8 g, 1,0 eq., 11,49 mmol) em ACN (20 mL) foi adicionado NBS (2,0 g, 1,0 eq., 11,49 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi deixada agitar em TA. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. Após conversão completa da matéria-prima, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. Água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída usando acetato de etila (3 × 75 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo para proporcionar o produto desejado (1,8 g, 67 %). **LCMS:** 235 [M+1]<sup>+</sup>.

[00287] **Etapa 4: Síntese de (E)-3-(2-amino-5-bromo-6-cloropiridin-3-il)acrilato de etila:** A 20 mL de THF, NaH (1,8 g, 1,0 eq., 7,6 mmol) e TEPA (1,98 mL, 9,9 mmol, 1,3 eq.) foram adicionados a 0°C, seguido pela adição de 2-amino-5-bromo-6-cloronicotinaldeído (1,8 g, 1,0 eq., 7,6 mmol) e a mistura de reação foi deixada agitar em TA. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. A reação foi extinta por meio da adição de água extraída usando acetato de etila (3 × 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para proporcionar o produto desejado (1,035 g, 34 %). **LCMS:** 305 [M+1]<sup>+</sup>.

[00288] **Etapa 5: Síntese de 6-bromo-7-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:** A etóxido de sódio recém-preparado (0,105 g, Na metálico em 10

mL etanol) a 0°C foram adicionados 20 mL de solução de (E)-3-(2-amino-5-bromo-6-cloropiridin-3-il)acrilato de etila (1,035 g, 4,56 mmol, 1,0 eq.) em etanol e a mistura de reação foi deixada agitar em TA durante 16h. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e extraída com acetato de etila (3 × 75 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para proporcionar o produto desejado (0,650 g, 55 %). **LCMS:** 259 [M+1]<sup>+</sup>.

[00289] **Etapa 6: Síntese de 7-cloro-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:** A uma solução agitada de 6-bromo-7-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) e ácido quinolin-6-ilborônico (0,096 g, 0,56 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,097 g, 0,66 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,019 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo. O sólido marrom-claro obtido foi triturado com pentano para proporcionar o produto desejado (0,100 g), o qual foi usado como tal para a próxima etapa sem purificação adicional. **LCMS:** 308 [M+1]<sup>+</sup>.

[00290] **Etapa 7: Síntese de 7-(5-metilfuran-2-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:** A uma solução agitada de 7-cloro-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (5-metilfuran-2-il)borônico (0,050 g, 0,38 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,062 g, 0,64 mmol, 2,0 equiv.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,015 g, 5

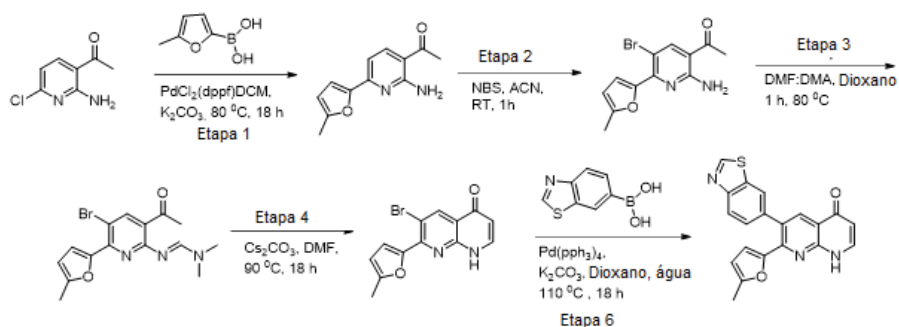


da foi lavada com água (5 × 20 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase normal para proporcionar o produto desejado (120 mg, 47 %). **LCMS**: 308 [M+1]<sup>+</sup>.

[00293] **Etapa-2: Síntese de 7-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**: A uma solução agitada de 7-cloro-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (120 mg, 0,39 mmol, 1 eq.) em DMF (2 mL) foram adicionados 3-metil-1H-pirazol (320 mg, 3,9 mmol, 10 eq.) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (380 mg, 1,16 mmol, 3 eq.). A mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 48 h, o progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e LCMS. Quando de conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL × 2), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (2 mg, 1 %). **LCMS**: 354 [M+1]<sup>+</sup>.

[00294] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 9,05 (br. s., 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,93 - 8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H).

**Exemplo S31. Síntese de 6-(benzo[d]tiazol-6-il)-7-(5-metilfuran-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.98)**



[00295] **Etapa 1: Síntese de 1-(2-amino-6-(5-metilfuran-2-il)piri-**

**din-3-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-6-cloropiridin-3-il)etanona (600 mg, 3,52 mmol, 1 eq.) em DME (15 mL):água (3 mL) foram adicionados ácido 5-metilfuran-2-ilborônico (485 mg, 3,88 mmol, 1,1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (731 mg, 5,29 mmol, 1,5 eq.) e PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (144 mg, 0,017 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18h. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado usando cromatografia rápida em coluna Combi-Flash para proporcionar o produto desejado (150 mg, 20 %). **LCMS:** 217 [M+1]<sup>+</sup>.

[00296] **Etapa 2: Síntese de 1-(2-amino-5-bromo-6-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)etanona:** A uma solução de 1-(2-amino-6-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)etanona (150 mg, 0,69 mmol, 1 eq.) em uma mistura de ACN (10 mL) foi adicionada N- bromossuccinimida (160 mg, 0,89 mmol, 1,3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi monitorada por meio de TLC e RMN. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada água (5 × 20 mL) e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (200 mg, 98 %). **LCMS:** 295 [M+1]<sup>+</sup>.

[00297] **Etapa 3: Síntese de N'-(3-acetil-5-bromo-6-(5-metilfuran-2-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida:** A uma solução de 1-(2-amino-5-bromo-6-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)etanona (200 mg, 0,677 mmol, 1 eq.) em 1,4 dioxano (10 mL) foi adicionado DMF:DMA (201 mg, 1,69 mmol, 2,5 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 80° C durante 60 min. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. O

solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi usado na próxima etapa. **LCMS**: 350 [M+1]<sup>+</sup>.

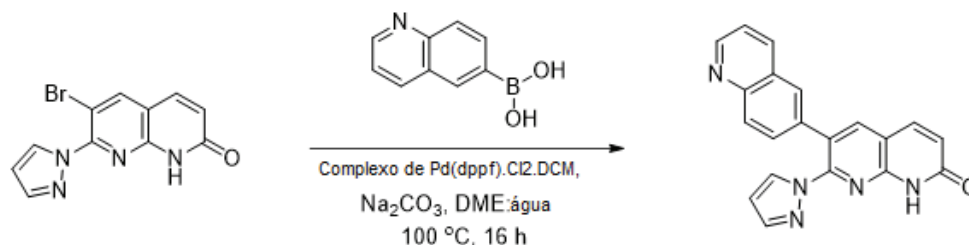
[00298] **Etapa 4: Síntese de 6-bromo-7-(5-metilfuran-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**: A uma solução de N'-(3-acetil-5-bromo-6-(5-metilfuran-2-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) em DMF (2 mL) foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (278 mg, 0,85 mmol, 1,5 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 90° C durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água gelada (25 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água (5 × 20 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar (150 mg, 86 %) de 6-bromo-7-(5-metilfuran-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona. **LCMS**: 305 [M+1]<sup>+</sup>.

[00299] **Etapa 5: Síntese de 6-(benzo[d]tiazol-6-il)-7-(5-metilfuran-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**: A uma solução de 6-bromo-7-(5-metilfuran-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4 dioxano (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido benzo[d] tiazol-6-ilborônico (64 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0,016 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18h. A reação foi monitorada por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (14 mg, 11 %). **LCMS**: 260 [M+1]<sup>+</sup>.

[00300] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,44 (d, J = 4,82 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,20 - 8,28 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 1,75, 8,33 Hz, 1H), 6,07 - 6,12 (m, 2H), 5,86 (d, J

= 3,51 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

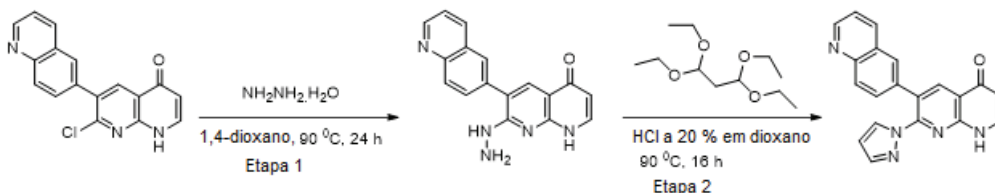
*Exemplo S32. Síntese de 7-(1H-pirazol-1-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.99)*



[00301] A uma solução agitada de 6-bromo-7-(1H-pirazol-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,34 mmol, 1,0 eq.) e ácido quinolin-6-ilborônico (0,071 g, 0,41 mmol, 1,2 eq.) em DME (3 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,072 g, 0,68 mmol, 2,0 eq.) e 1 mL de água. A reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub>, seguido pela adição de complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,014 g, 5 % molar). A mistura de reação foi desoxigenada novamente e aquecida a 100°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (3 × 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,015g, 13 %). **LCMS**: 340 [M+1]<sup>+</sup>.

[00302] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 - 8,95 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,19 (br. s., 1H), 8,05 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 2H), 7,46 - 7,59 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 6,46 (br. s., 1H).

**Exemplo S33. Síntese de 7-(1H-pirazol-1-il)-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.100)**



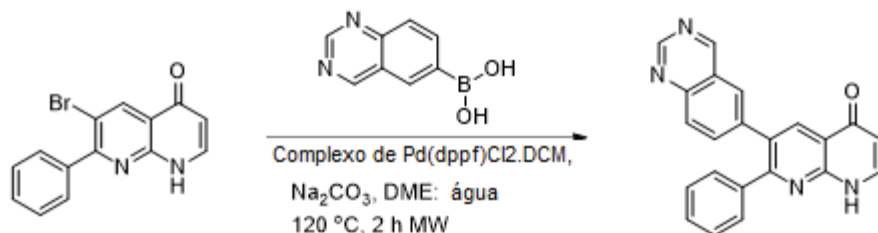
[00303] **Etapa 1:** A uma solução agitada de 7-cloro-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (90mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) e hidrato de hidrazina (22mg, 0,43 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado dioxano (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e concentrada sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido (90 mg, bruto), o qual foi usado para a próxima reação sem purificação. **LCMS:** 304 [M+1]<sup>+</sup>.

[00304] **Etapa 2:** A uma solução agitada de 7-hidrazinil-6-(quinolin-6-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (90 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) e 1,1,3,3-tetraetoxipropano (97 mg, 0,44 mmol, 1,5 equiv.) em dioxano (5 mL) foi adicionado HCl a 20 % em dioxano (0,3 ml). A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 16 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de LCMS. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e basificada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e extraída com acetato de etila (20 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e solução de salmoura (50 mL), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (13 mg, 13 %). **LCMS:** 340 [M+1]<sup>+</sup>.

[00305] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, *J* = 3,95 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,36 (d, *J* = 8,33 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 2,19 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,45 Hz, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,33 Hz, 1 H), 7,58-7,47 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,77 Hz, 1 H), 6,49 (br. s., 1 H), 6,16 (d, *J* =

7,45 Hz, 1 H).

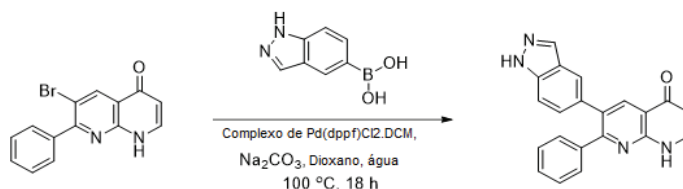
**Exemplo S34. Síntese de 3-fenil-2-(quinazolin-6-il)pirido[2,3-b]pirazin-8(5H)-ona (Composto No. 1.101)**



[00306] A uma solução agitada de 2-bromo-3-fenilpirido[2,3-b]pirazin-8(5H)-ona (0,100 g, 0,33 mmol, 1,0 eq.) em DME (20,0 mL) foi adicionado ácido quinazolin-6-ilborônico (0,110 g, 0,43 mmol, 1,3 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando nitrogênio gasoso. Complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,0,013 g, 0,05 eq., 0,0,16 mmol) foi, então, adicionado. A mistura de reação foi novamente purgada com nitrogênio e aquecida a 120°C durante 2 horas em um micro-ondas. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e LCMS. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extinta por meio da adição de NaOH aq. e extraída usando acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar o sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase normal para proporcionar o produto desejado (0,0092 g, 8 %). **LCMS:**351 [M+1]<sup>+</sup>.

[00307] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,41 (d, *J* = 5,70 Hz, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,34-9,14 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 1,75 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,77 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,77, 1,75 Hz, 1 H), 7,46-7,15 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 7,45 Hz, 1 H).

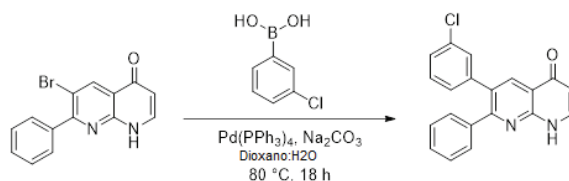
**Exemplo S35. Síntese de 6-(3a,7a-di-hidro-1H-indazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.102)**



[00308] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (0,150 g, 0,5 mmol, 1,0 eq.) e ácido (1H-indazol-5-il)borônico (0,146 g, 0,6 mmol, 1,2 eq.) em dioxano (4 mL) foram adicionados  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,106 g, 1,0 mmol, 2,0 eq.) e 1 mL de água. A reação foi purgada com  $\text{N}_2$  durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (0,021 g, 5 % molar) e  $\text{N}_2$  foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila ( $3 \times 25$  mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,005g, 3 %). **LCMS:** 339  $[\text{M}+1]^+$ .

[00309]  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,11 (br. s., 1H), 12,33 (br. s., 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,28 (d,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,33$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J = 7,45$  Hz, 2H).

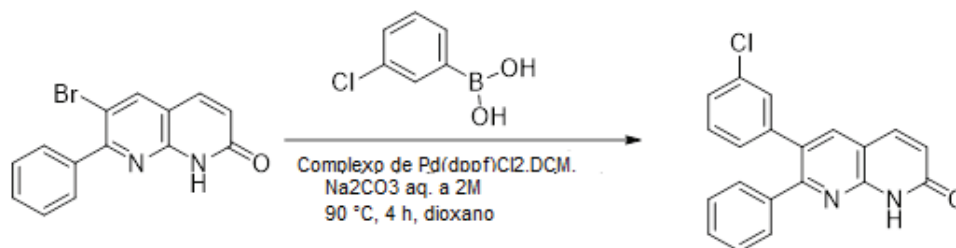
**Exemplo S36. Síntese de 6-(3-clorofenil)-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (Composto No. 1.30)**



[00310] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (8 mL):água (2 mL) foi adicionado ácido 3-clorofenilborônico (54 mg, 0,35 mmol, 1,05 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0,008 mmol, 0,025 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e foi deixada aquecer a 80°C durante 18 h. O progresso da reação foi monitorado por meio de LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (25 mg, 23 %). **LCMS**: 333 [M+1]<sup>+</sup>.

[00311] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,18 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 8H), 8,00 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

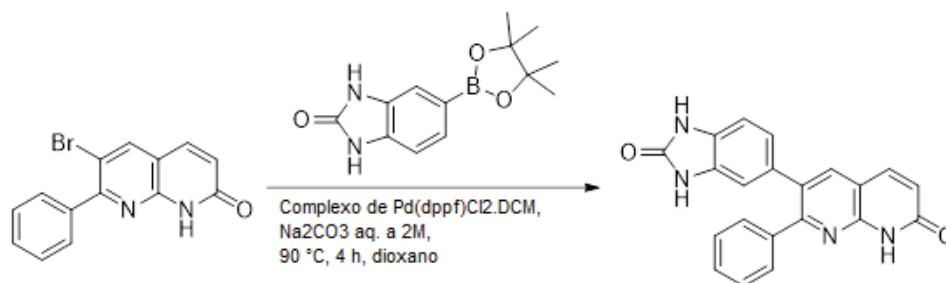
**Exemplo S37. Síntese de 6-(3-clorofenil)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.31)**



[00312] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (3-clorofenil) borônico (0,075 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (4 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso a 2M (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv., 0,4 mL). A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,016 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia rápida em coluna de fase normal (Metanol a 3 % em DCM) para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,020 g, 15 %). **LCMS:** 333  $[\text{M}+1]^+$ .  
 [00313]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,21$  Hz, 1H), 7,22 - 7,42 (m, 8H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 6,63 (d,  $J = 9,65$  Hz, 1H).

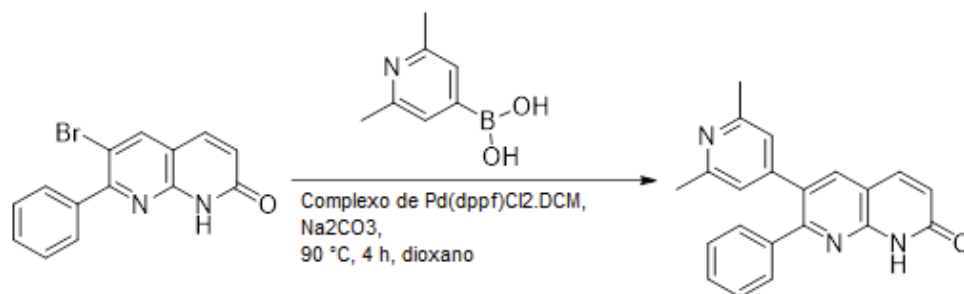
**Exemplo S38. Síntese de 6-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.32)**



[00314] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (0,124 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (4 mL) foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso a 2M (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv., 0,4 mL). A reação foi purgada com  $\text{N}_2$  durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,016 g, 5 % molar) e  $\text{N}_2$  foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado (0,020 g, 14 %). **LCMS:** 355  $[\text{M}+1]^+$ .

[00315]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (br. s., 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 9,65$  Hz, 1H), 7,17 - 7,42 (m, 5H), 6,84 (d,  $J = 7,89$  Hz, 1H), 6,71 - 6,78 (m, 2H), 6,60 (d,  $J = 9,21$  Hz, 1H).

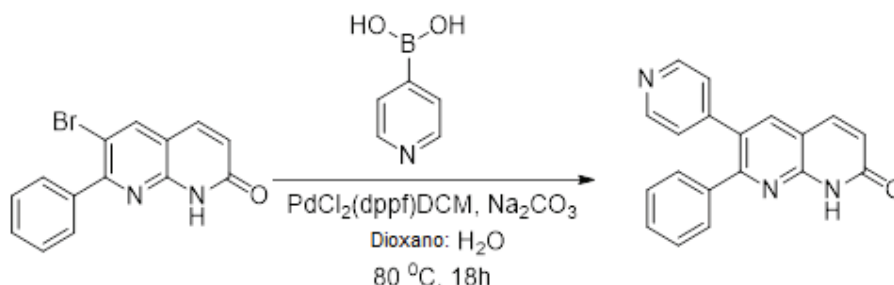
**Exemplo S39. Síntese de 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona(Composto No. 1.33)**



[00316] A uma solução agitada de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (0,120 g, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borônico (0,073 g, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) em dioxano (2 mL) foram adicionados Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,085 g, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) e 0,8 mL de água. A reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mistura de reação foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,016 g, 5 % molar) e N<sub>2</sub> foi purgado novamente durante mais 5 min. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 4 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TA e extraída usando acetato de etila (2 × 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro) e concentradas sob vácuo para proporcionar um resíduo sólido, o qual foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,020 g, 15 %). **LCMS:** 328 [M+1]<sup>+</sup>.

[00317]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,28 (br. s., 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,78$  Hz, 1H), 7,26 - 7,44 (m, 5H), 6,86 (s, 2H), 6,63 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 2,32 (s, 6H)

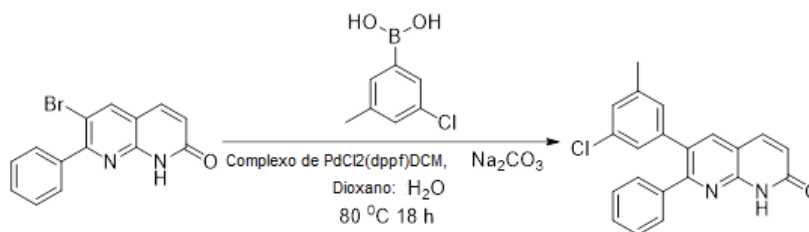
**Exemplo S40. Síntese de 7-fenil-6-(piridin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.34)**



[00318] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido piridin-4-ilborônico (41 mg, 0,33 mmol, 1,00 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) e complexo de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$  (6 mg, 0,008 mmol, 0,025 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de  $\text{N}_2$  e a mistura de reação foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de RMN e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila ( $2 \times 50\text{ mL}$ ). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar (20 mg, 20 %) o produto desejado. **LCMS:** 300  $[\text{M}+1]^+$ .

[00319]  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  6,62 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30-7,40 (bs, 5H), 8,00 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 2H).

**Exemplo S41. Síntese de 6-(3-cloro-5-metilfenil)-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (Composto No. 1.35)**



[00320] A uma solução de 6-bromo-7-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em 1,4-dioxano (8 mL):água (2 mL) foram adicionados ácido 3-cloro-5-metilfenilborônico (41 mg, 0,33 mmol, 1,00 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) e complexo de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (6 mg, 0,008 mmol, 0,025 eq.). A mistura de reação foi desoxigenada usando uma atmosfera de N<sub>2</sub> e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18 h. A reação foi monitorada por meio de RMN e LCMS. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída usando acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de fase reversa para proporcionar (20 mg, 17 %) o produto desejado.

**LCMS:** ([M+1]<sup>+</sup>): 347.

[00321] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,20 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,30-7,40 (s, 5H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

[00322] Deve ser entendido que os compostos da Tabela-1 (1,36-1,91, 1,93-1,97 e 1,103-2,023) podem ser sintetizados por meio dos Esquemas Sintéticos Gerais Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3, Esquema 4, Esquema 5 ou as vias apresentadas que envolvem etapas claramente familiares para aqueles versados na técnica, em que os substituintes descritos em compostos de Fórmula (I) aqui podem ser variados com a escolha das matérias-primas e reagentes apropriados usados nas etapas apresentadas.

### **Exemplos Biológicos**

#### ***Exemplo B1. Ensaio de ligação competitiva a radioligante***

[00323] A ligação de compostos selecionados aos receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub> foi testada usando um ensaio de ligação competitiva.

[00324] O protocolo geral para o ensaio de ligação competitiva a radioligantes foi o seguinte. A ligação competitiva foi realizada em du-

plicata nas cavidades de uma placa com 96 cavidades (Master Block, Greiner, 786201) que contém tampão de ligação (otimizado para cada receptor), extratos de membrana (quantidade de proteína/cavidade otimizada para cada receptor), radiorrastreador (concentração final otimizada para cada receptor) e composto de teste. A ligação não específica foi determinada por meio de coincubação com um excesso de 200 vezes do competidor gelado. As amostras foram incubadas em um volume final de 0,1 mL a 25°C durante 60 minutos e depois filtradas sobre placas de filtro. Os filtros foram lavados seis vezes com 0,5 mL de tampão de lavagem gelado (otimizado para cada receptor) e 50 µL de Microscint 20 (Packard) foram adicionados sobre cada filtro. As placas de filtro foram seladas, incubadas durante 15 minutos em um agitador orbital e a cintilação contada com um TopCount por 30 segundos/filtro.

[00325] Para o ensaio de ligação ao radioligante receptor de adenosina  $A_{2A}$ , as seguintes modificações foram feitas no protocolo geral. Foram usados filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174) pré-embebidos em Brij a 0,01 % durante 2 h em temperatura ambiente. Os filtros foram lavados seis vezes com 0,5 mL de tampão de lavagem gelado (Tris a 50 mM, pH de 7,4) e 50 µL de Microscint 20 (Packard) foram adicionados em cada cavidade. As placas foram, então, incubadas por 15 min em um agitador orbital e depois contadas com um TopCount™ por 1 min/cavidade.

[00326] Outro ensaio de ligação a radioligante foi usado para avaliar a afinidade de ligação. O ensaio do receptor de adenosina  $A_{2A}$  foi realizado em duplicata nas cavidades de uma placa com 384 cavidades. O tampão de ensaio continha DPBS a 500 mM,  $MgCl_2$  a 0,1 mM e DMSO a 1 %. A suspensão de esferas de membrana foi preparada ao misturar 25,98 µL de preparação de membrana de adenosina  $A_{2A}$  humana (Perkin Elmer, RBHA2AM400UA) a 33,4 µg/mL, 28 µL de ADA a 20

$\mu\text{g/mL}$  e  $932 \mu\text{L}$  de esferas de SPA a  $3,33 \text{ mg/mL}$ ) e incubar a mistura durante 20 minutos em temperatura ambiente.  $20 \mu\text{L}$  de radiorrastreador ( $^3\text{H-SCH 58261}$ ) a  $15 \text{ nM}$  foram adicionados a cada cavidade que contém artigos de teste em várias concentrações e a placa centrifugada a  $1000 \text{ rpm}$  durante 1 minuto.  $30 \mu\text{L}$  da suspensão de membrana-esferas foram adicionados a cada cavidade. As placas foram seladas e incubadas durante 1 hora em temperatura ambiente com uma mistura vigorosa em um misturador de placas. As placas foram lidas em um instrumento Microbeta<sup>2</sup> (Perkin Elmer, 2450-0010).

[00327] Para o ensaio de ligação competitiva a radioligante de adenosina  $A_1$ , um procedimento similar foi usado, exceto que os seguintes reagentes foram usados: membranas de células CHO-K1-A1; tampão de ligação que compreende HEPES a  $25 \text{ mM}$  pH de 7,4,  $\text{MgCl}_2$  a  $5 \text{ mM}$ ,  $\text{CaCl}_2$  a  $1 \text{ mM}$ ,  $\text{NaCl}$  a  $100 \text{ mM}$ , saponina a  $10 \mu\text{g/mL}$ ; tampão de lavagem que compreende HEPES a  $25 \text{ mM}$ , pH de 7,4,  $\text{MgCl}_2$  a  $5 \text{ mM}$ ,  $\text{CaCl}_2$  a  $1 \text{ mM}$ ,  $\text{NaCl}$  a  $100 \text{ mM}$ ; o filtro Unifilter GF/B foi tratado durante 2h com PEI a  $0,5 \%$ ; e  $^3\text{H-DPCPX}$  a  $1,6 \text{ nM}$  foi o rastreador.

[00328] Da mesma forma, os seguintes reagentes foram usados para o ensaio de ligação competitiva a radioligante adenosina  $A_{2B}$ : membranas de células HEK-293-A2b,  $20 \mu\text{g/cavidade}$ , pré-incubadas 30 minutos em temperatura ambiente com  $25 \mu\text{g/mL}$  de adenosina desaminase; um tampão de ligação que compreende HEPES a  $10 \text{ mM}$ , pH de 7,4, EDTA a  $1 \text{ mM}$ , BSA a  $0,5 \%$ ; um tampão de lavagem que compreende HEPES a  $10 \text{ mM}$ , pH de 7,4, EDTA a  $1 \text{ mM}$ ; o filtro Unifilter GF/C foi tratado durante 2 h com PEI a  $0,5 \%$ ; e  $^3\text{H-DPCPX}$  a  $10 \text{ nM}$  foi o rastreador.

[00329] Para o ensaio de ligação competitiva a radioligante de adenosina  $A_3$ , foram usados os seguintes reagentes: membranas de células CHO-K1-A3,  $1,5 \mu\text{g/cavidade}$ ; um tampão de ligação que compreende HEPES a  $25 \text{ mM}$  pH de 7,4,  $\text{MgCl}_2$  a  $5 \text{ mM}$ ,  $\text{CaCl}_2$  a  $1 \text{ mM}$ , BSA a

0,5 %; um tampão de lavagem que compreende HEPES a 25 mM pH de 7,4, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM; o filtro Unifilter GF/C foi tratado durante 2 h com BS a 0,5 %; e <sup>125</sup>I-AB-MECA a 0,4 nM foi o rastreador. [00330] Os resultados do ensaio de ligação são mostrados na Tabela B1-1 e são mostrados como porcentagem de ligação residual em uma dada concentração. A porcentagem de ligação residual significa ligação de um composto na presença de competidor normalizada com a quantidade de ligação na ausência de competidor. Os compostos testados mostraram uma faixa de ligação aos receptores de adenosina testados. Por exemplo, um composto se ligou fortemente a A<sub>2A</sub> (ligação residual de 30 % em uma concentração de 100 nM), A<sub>1</sub> (ligação residual de ~3 % a 300 nm) e A<sub>2B</sub> (ligação residual de ~9 % a 300 nm), mas se ligou fracamente a A<sub>3</sub> (ligação residual de 96 % a 300 nm).

Tabela B1-1

| Nº do composto | Ensaio de ligação competitiva a radioligante A <sub>2A</sub> Ligação residual % @ 3000/1000/300/100 nM | Ensaio de ligação competitiva a radioligante Ligação residual % @ 300 nM (A <sub>1</sub> /A <sub>2b</sub> /A <sub>3</sub> ) | IC <sub>50</sub> de ligação a A <sub>2A</sub> (nM) |
|----------------|--|---|--|
| 1.1            | ND/ND/54/83  | 16/17/95  | ND   |
| 1.2            | ND/ND/60/77  | 0/0/83  | ND   |
| 1.3            | 50/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.4            | 19/17/79/71  | ND  | ND   |
| 1.5            | 22/12/38/74  | 02/11/104   | 181  |
| 1.6            | 57/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.7            | 18/21/33/52  | 7/0/84  | ND   |
| 1.8            | 106/ND/ND/ND   | ND  | ND   |
| 1.9            | 70/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.10           | 60/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.11           | 51/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.12           | 14/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.13           | 29/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.14           | 5/ND/ND/ND   | 13/0/87   | 33   |
| 1.15           | 45/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.16           | 76/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.17           | 14/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.18           | 38/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.19           | 25/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.20           | 36/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.21           | 54/ND/ND/ND  | ND  | ND   |

| Nº do composto | Ensaio de ligação competitiva a radioligante A <sub>2A</sub> Ligação residual % @ 3000/1000/300/100 nM | Ensaio de ligação competitiva a radioligante Ligação residual % @ 300 nM (A <sub>1</sub> /A <sub>2b</sub> /A <sub>3</sub> ) | IC <sub>50</sub> de ligação a A <sub>2A</sub> (nM) |
|----------------|--|---|--|
| 1.22           | 69/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.23           | 22/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.24           | 16/ND/ND/ND  | ND  | ND   |
| 1.25           | 0/ND/ND/ND   | ND  | ND   |

ND = Não determinado

### Tabela B1-2

| Nº do composto | IC <sub>50</sub> de ligação a A <sub>2A</sub> (nM) | Ligação % a A <sub>2A</sub> a 3000 nM | Ligação % a A <sub>2A</sub> a 1000/300/100/10/1 nM |
|----------------|--|---------------------------------------|--|
| 1.98           | ND   | 85                                    | ND   |
| 1.99           | ND   | 57                                    | ND   |
| 1.100          | ND   | 78                                    | ND   |
| 1.101          | ND   | 72                                    | ND   |
| 1.102          | ND   | 77                                    | ND   |
| 1.30           | ND   | ND                                    | ND/0/ND/ND/ND                                      |
| 1.31           | ND   | ND                                    | ND/0/ND/ND/ND                                      |
| 1.32           | ND   | ND                                    | ND/0/ND/ND/ND                                      |
| 1.33           | ND   | 30                                    | ND   |
| 1.34           | ND   | 30                                    | ND   |
| 1.35           | ND   | 0                                     | ND   |

ND = Não determinado

**Exemplo B2. Ensaio de cAMP**

[00331] A atividade funcional dos compostos foi testada usando um de dois ensaios para detectar a presença de cAMP. A ativação de receptores acoplados à proteína G (tal como  $A_{2A}$ ) resulta na ativação de adenilciclase que converte ATP em cAMP, o qual é usado como uma molécula de sinalização a jusante. Portanto, moléculas que atuam como antagonistas de GPCR (ou especificamente do receptor  $A_{2A}$ ) causam uma diminuição na concentração intracelular de cAMP.

[00332] Ambos os ensaios usaram células HEK-293 que expressam o receptor de adenosina  $A_{2A}$  recombinante humano antes do teste em meios sem antibiótico. Ensaio 1: As células foram soltas por meio de lavagem suave com PBS-EDTA (EDTA a 5 mM), recuperadas através de centrifugação e suspensas em tampão de ensaio (KRH: KCl a 5 mM,  $MgSO_4$  a 1,25 mM, NaCl a 124 mM, HEPES a 25 mM, Glicose a 13,3 mM,  $KH_2PO_4$  a 1,25 mM,  $CaCl_2$  a 1,45 mM, BSA a 0,5 g/L, suplementado com Rolipram).

[00333] 12  $\mu$ L de células foram misturados com 6  $\mu$ L do composto de teste em concentrações crescentes e depois incubados durante 10 min. Posteriormente, 6  $\mu$ L do agonista de referência foram adicionados em uma concentração final que corresponde à  $EC_{80}$  histórica. As placas foram, então, incubadas durante 30 min em temperatura ambiente. Após a adição do tampão de lise e 1 hora de incubação, as concentrações de cAMP foram estimadas, de acordo com a especificação do fabricante, com o kit HTRF®.

[00334] Ensaio 2: 100 nL de artigos de teste a 100x a concentração final foram transferidos para a placa de ensaio através de Echo. As células foram lavadas duas vezes com 5 mL de PBS. 10  $\mu$ L de células foram misturados com 5 mL de PBS. Após aspirar o PBS e adicionar 1,5 mL de versina, as células foram incubadas a 37°C durante 2-5 min. Após centrifugação, foram adicionados 4 mL de meio e a densidade

celular ajustada para 5.000 células/cavidade com tampão de estimulação. 10  $\mu$ L de células foram transformados em alíquotas para a placa de ensaio, centrifugadas a 1000 rpm durante 1 minuto e incubadas durante 60 minutos em temperatura ambiente. 5  $\mu$ g de 4 $\times$  solução de rastreador Eu-cAMP e 5  $\mu$ L de 4 $\times$  solução Ulight<sup>TM</sup>-anti-cAMP foram adicionados à placa de ensaio, seguido por centrifugação e 60 minutos de incubação em temperatura ambiente. As placas foram lidas no instrumento EnVision.

| Nº do composto | A2a cAMP IC <sub>50</sub> (nM) | A2a cAMP % @ 100 nM |
|----------------|--------------------------------|---------------------|
| 1.1            | 61                             | ND                  |
| 1.2            | 22                             | ND                  |
| 1.3            | ND                             | 50                  |
| 1.4            | ND                             | 82                  |
| 1.5            | 23                             | ND                  |
| 1.6            | ND                             | 43                  |
| 1.7            | ND                             | 81                  |
| 1.8            | ND                             | 0                   |
| 1.9            | ND                             | 30                  |
| 1.10           | ND                             | 40                  |
| 1.11           | ND                             | 49                  |
| 1.12           | ND                             | 100                 |
| 1.13           | 47,7                           | ND                  |
| 1.14           | ND                             | 94                  |
| 1.15           | ND                             | 54                  |
| 1.16           | ND                             | 23                  |
| 1.17           | ND                             | 85                  |
| 1.18           | ND                             | 61                  |
| 1.19           | ND                             | 74                  |
| 1.20           | ND                             | 63.                 |

| Nº do composto | A2a cAMP IC <sub>50</sub> (nM) | A2a cAMP % @ 100 nM |
|----------------|--------------------------------|---------------------|
| 1.21           | ND                             | 45                  |
| 1.22           | ND                             | 30                  |
| 1.23           | ND                             | 77                  |
| 1.24           | ND                             | 83                  |
| 1.25           | 18,8                           | ND                  |
| 1.26           | ND                             | 64                  |
| 1.27           | ND                             | 88                  |
| 1.28           | ND                             | 46.                 |
| 1.29           | ND                             | 77                  |

ND = Não determinado

| Nº do composto | A2a cAMP IC <sub>50</sub> (nM) | A2a cAMP % @ 300/100 nM |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1.92           | 357                            | ND                      |
| 1.98           | 17,2                           | ND                      |
| 1.99           | 7307                           | ND                      |
| 1.100          | 3223                           | ND                      |
| 1.101          | 181,8                          | ND                      |
| 1.102          | 292,4                          | ND                      |
| 1.33           | ND                             | 60/ND                   |
| 1.34           | ND                             | 26/ND                   |
| 1.35           | ND                             | 12/ND                   |

ND = Não determinado

**Exemplo B3: Ensaio de Proximidade de Cintilação de GTP $\gamma$ <sup>35</sup>S para o receptor A<sub>2A</sub>**

[00335] Um ensaio de proximidade de cintilação (em inglês, scintillation proximity assay - SPA) pode ser usado para determinar o perfil cinético da ligação de moléculas candidatas ao receptor A<sub>2A</sub>.

[00336] Para testes com antagonistas, os extratos de membranas são preparados a partir de células HEK-293 que expressam o receptor

A<sub>2A</sub> humano recombinante, são misturados com PIB (volume:volume) e são incubados em tampão de ensaio que compreende HEPES a 20 mM, pH de 7,4; NaCl a 100 mM, saponina a 10 µ/mL, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, durante pelo menos 15 min em gelo. Em paralelo, GTP<sub>γ</sub>[<sup>35</sup>S] é misturado com as esferas (volume:volume) imediatamente antes de iniciar a reação. Os seguintes reagentes são adicionados sucessivamente às cavidades de uma placa Optiplate (Perkin Elmer): 25 µL de composto de teste ou ligante de referência, 25 µL da mistura de membranas:PIB, 25 µL de agonista de referência na EC<sub>80</sub> histórica e 25 µL de GTP<sub>γ</sub>[<sup>35</sup>S] (PerkinElmer NEG030X), diluído em tampão de ensaio para proporcionar 0,1 nM. A placa é incubada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, 20 mL de IGEPAL são adicionados durante 30 minutos em temperatura ambiente. Após esta incubação, 20 µL de esferas (PVT-anticoelho (PerkinElmer, RPNQ0016)) diluídos em tampão de ensaio a 50 mg/mL (0,5 mg/10 µL) e 20 µL de um anticorpo Anti-G α S/olf são adicionados para uma incubação final de 3 horas em temperatura ambiente. Em seguida, as placas são centrifugadas durante 10 min a 2000 rpm, incubadas em temperatura ambiente durante 1 hora e contadas por 1 min/cavidade com um leitor PerkinElmer TopCount.

***Exemplo B4: Ensaio de Ativação de Células T Humanas:***

[00337] Sangue humano fresco foi diluído com o mesmo volume de PBS e o revestimento leucoplaquetário que contém células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) foi preparado e ressuspenso em meio de cultura em uma densidade de  $2 \times 10^6$ /mL.  $2 \times 10^5$  PBMCs (em 100 µL) foram colocados em cada cavidade de uma placa de fundo plana com 96 cavidades. Uma concentração final 25 µL de 8x de compostos diluídos em série 10 vezes foram adicionados às cavidades indicadas e incubados durante 30 minutos a 37 e /CO<sub>2</sub> a 5 %. Esferas incluídas no kit de ativação/expansão de células T (Miltenyi biotec Cat

#130-091-441) na proporção de esferas para células de 1:6 em 50  $\mu$ L foram adicionadas a todas as cavidades em uma concentração final de DMSO a 0,1 % e um volume final de 200  $\mu$ L. Foram coletados 60  $\mu$ L de sobrenadante após 24 horas e 48 horas de incubação para avaliação da concentração de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  usando o kit TNF- $\alpha$  ELISA pronto para uso (eBioscience, Cat #88-7346-77) e o kit IFN- $\gamma$  ELISA pronto para uso (eBioscience, Cat #88-7316-77), respectivamente.

***Exemplo B5: Ensaio de cAMP***

[00338] Células T CD8<sup>+</sup> são isoladas de células mononucleares de sangue periférico (em inglês, Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMCs) de doadores normais usando o kit de enriquecimento de linfócitos T CD8<sup>+</sup>.

[00339] Em uma placa com 96 cavidades revestida com anticorpo anti-CD3, células T CD8<sup>+</sup> ( $1 \times 10^5$ ) foram cultivadas isoladamente com NECA a 3  $\mu$ M ou na presença de composto de interesse a 1  $\mu$ M com ou sem NECA a 3  $\mu$ M. As células foram incubadas durante 30 min a 37°C e 5 % de CO<sub>2</sub> e a reação foi interrompida mediante adição de 200  $\mu$ L de ácido clorídrico a 0,1 M. Os níveis de cAMP foram determinados através de um kit ELISA.

***Exemplo B6: Atividades Antitumorais em Modelos de Camundongos Imuno-oncológicos***

[00340] As atividades antitumorais dos artigos de teste serão avaliadas em modelos de camundongos seletivos (por exemplo, modelo singeneico, modelo de xenoenxerto ou PDX) como uma monoterapia ou em terapias combinadas. Usando o modelo singeneico MC-38 como exemplo: camundongos C57BL/6 fêmeas são inoculadas subcutaneamente no flanco direito com células MC-38 para o desenvolvimento de tumores. Cinco dias após a inoculação do tumor, os camundongos que têm tumores com um tamanho que variam a partir de 40 a 85 mm<sup>3</sup> são selecionados e alocados em subgrupos usando randomização es-

tratificada, com 10 camundongo por grupo com base nos volumes de seu tumor. Os camundongos recebem tratamentos predefinidos que incluem veículo, artigo de teste em várias doses individualmente, artigo de teste em várias doses mais outra terapia antineoplásica e outro controle de terapia antineoplásica. O peso corporal e o tamanho do tumor são medidos três vezes por semana durante o tratamento. O volume do tumor será expresso em  $\text{mm}^3$  usando a fórmula:  $V = 0,5 a \times b^2$ , em que a e b são os diâmetros longo e curto do tumor, respectivamente. Os tamanhos dos tumores são usados para os cálculos dos valores de inibição de crescimento tumoral (em inglês, Tumor Growth Inhibition - TGI) e T/C. Quando um animal individual atinge o parâmetro terminal (por exemplo, com  $TV > 1000 \text{ mm}^3$ ), o camundongo é sacrificado. O tempo desde a inoculação até o término é considerado como o tempo de sobrevida. A curva de sobrevida é plotada por meio do método de Kaplan-Meier. Ao final do estudo, amostras de plasma e tumor são coletadas para explorar biomarcadores.

[00341] Embora a invenção anterior tenha sido descrita com algum detalhe a título de ilustração e exemplo para fins de clareza de entendimento, é evidente para aqueles versados na técnica que algumas pequenas alterações e modificações serão praticadas à luz dos ensinamentos acima. Portanto, a descrição e os exemplos não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.



no)C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-12 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-10 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), em que cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo, -OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, -S(O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)OR<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)C(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo, -OH ou halogênio;

em que, quando R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, R<sup>4</sup> é diferente de -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e R<sup>3</sup> é diferente de -C(O)R<sup>8</sup>;

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ----- é uma ligação dupla, R<sup>2</sup> é oxo;

~~~~ é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ~~~~ é uma ligação dupla, R<sup>4</sup> é oxo;

um de ----- e ~~~~ é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

**A** é C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos, em que a C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila, heteroarila de 5 a 10 elementos ou carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos de A é opcionalmente ainda substituído por R<sup>6</sup>;

**B** é fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos, em que a fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos de B é opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>;

em que, quando B é heterociclo de 5 a 6 elementos, A é di-

ferente de fenila opcionalmente ainda substituída por R<sup>6</sup> ou piridila opcionalmente ainda substituída por R<sup>6</sup>;

cada R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -C(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)SR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OC(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)OR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heterociclila de 3-12 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heteroarila de 5-10 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), em que cada R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo, -OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, -S(O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OR<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo, -OH ou halogênio;

R<sup>8</sup> é independentemente hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos), em que a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) e -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos) são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -P(O)(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>), fenila opcionalmente substituída por halogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub> arila), em que a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, heteroarila de 5-6 elementos, heterociclila de 3-6 elementos, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heterociclila de 3-6 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(heteroarila de 5-6 elementos) e -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno)(C<sub>6</sub> arila) são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo, -CN, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, -OH ou oxo;

ou R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>14</sup> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou -OH;

$R^{11}$  e  $R^{12}$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo,  $C_2$ - $C_6$  alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou  $C_2$ - $C_6$  alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo; e

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo,  $C_2$ - $C_6$  alquenila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo ou  $C_2$ - $C_6$  alquinila opcionalmente substituída por halogênio ou oxo;

ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída por oxo ou halogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que:

$R^1$  é H ou  $C_1$ - $C_6$  alquila, em que a  $C_1$ - $C_6$  alquila de  $R^1$  é opcionalmente substituído por oxo ou  $R^a$ ;

$R^2$  e  $R^4$  são, cada um independentemente, H,  $R^b$  ou oxo;

$R^3$  e  $R^5$  são, cada um independentemente, H ou  $R^c$ ;

cada  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  é independentemente  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -C(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>),  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10

elementos, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)SR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OC(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)OR<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heterociclila de 3-12 elementos), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(heteroarila de 5-10 elementos) ou -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arila), em que cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo, -OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, -S(O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)OR<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)C(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos)P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por oxo, -OH ou halogênio;

em que, quando R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, R<sup>4</sup> é diferente de -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e R<sup>3</sup> é diferente de -OC(O)R<sup>8</sup>;

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ----- é uma ligação dupla, R<sup>2</sup> é oxo;

~~~~ é uma ligação simples ou uma ligação dupla em que, quando ~~~~ é uma ligação dupla, R<sup>4</sup> é oxo;

um de ----- e ~~~~ é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

**A** é C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arila, heteroarila de 5 a 10 elementos, carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos, em que a C<sub>6</sub>-

$C_{12}$  arila, heteroarila de 5 a 10 elementos ou carbociclo de 9 a 10 elementos ou heterociclo de 9 a 10 elementos de A é opcionalmente ainda substituído por  $R^6$ ;

**B** é fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos, em que a fenila, heteroarila de 5 a 6 elementos, carbociclo de 5 a 6 elementos, heterociclo de 5 a 6 elementos ou heteroarila de 9 a 10 elementos de B é opcionalmente ainda substituído por  $R^7$ ;

em que, quando B é heterociclo de 5 a 6 elementos, A é diferente de fenila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$  ou piridila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ ;

cada  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente oxo,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_2$ - $C_6$  alquenila,  $C_2$ - $C_6$  alquinila, halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -C(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>),  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila, heterociclila de 3-12 elementos, heteroarila de 5 a 10 elementos,  $C_6$ - $C_{14}$  arila, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)CN, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)OR<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)SR<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)CF<sub>3</sub>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NO<sub>2</sub>, -C=NH(OR<sup>8</sup>), -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)C(O)R<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)OC(O)R<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)C(O)OR<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)S(O)R<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -C(O)( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>S(O)R<sup>9</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>), -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)( $C_3$ - $C_6$  cicloalquila), -( $C_1$ - $C_3$  alquileno)(heterociclila de 3-12 elemen-

tos),  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(\text{heteroarila de 5-10 elementos})$  ou  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})(C_6-C_{14} \text{ arila})$ , em que cada  $R^6$  e  $R^7$  é, independentemente, opcionalmente substituído por halogênio, oxo,  $-OR^{11}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R^{11}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$ ,  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})OR^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})NR^{11}R^{12}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})C(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})S(O)_2R^{11}$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,  $C_3-C_8$  cicloalquila ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por oxo,  $-OH$  ou halogênio;

$R^8$  é independentemente hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos ou heterociclila de 3-6 elementos, em que a  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos e heterociclila de 3-6 elementos são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo,  $-CN$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-P(O)(OR^{13})(OR^{14})$ , fenila opcionalmente substituída por halogênio ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio,  $-OH$  ou oxo;

$R^9$  e  $R^{10}$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos ou heterociclila de 3-6 elementos, em que a  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $C_6-C_{14}$  arila, heteroarila de 5-6 elementos e heterociclila de 3-6 elementos são, independentemente, opcionalmente substituídos por halogênio, oxo,  $-CN$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$  ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio,  $-OH$  ou oxo;

ou  $R^9$  e  $R^{10}$  são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma heterociclila de 3-6 elementos opcionalmente substituída por halogênio, oxo,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$  ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída por halogênio, oxo ou  $-OH$ ;

$R^{11}$  e  $R^{12}$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_1-$





tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio,  $C_6$ - $C_{14}$  arila,  $-CN$  ou  $-OR^8$ .

12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  são, cada um, H.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é H.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **A** é  $C_6$ - $C_{12}$  arila opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ .

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **A** é fenila ou naftila opcionalmente substituída por  $R^6$ .

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **A** é heteroarila de 5 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por  $R^6$ .

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado











la, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila ou tetrazinila, cada uma opcionalmente substituída por R<sup>7</sup>.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 32, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é furanila, piridinila, oxazóla ou oxadiazóla, cada uma opcionalmente substituída por R<sup>7</sup>.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é um carbociclo totalmente saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é ciclopentila ou ciclo-hexila opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é um heterociclo totalmente saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente ainda substituído por R<sup>7</sup>.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, tetra-hidrofuranila, 1,3-dioxolanila, tetra-hidrotiofenila, oxatolanila, sulfolanila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, dioxanila, tianila, ditianila, tritianila, morfolinila, tiomorfolinila opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farma-

ceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é uma heteroarila de 9 a 10 elementos opcionalmente ainda substituída por R<sup>7</sup>.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que **B** é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, cinolinila, quinazolinila, naftiridinila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzoimidazóila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiofenila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, tetrazinila, indolila, isoindolila, indazolila, benzotriazolila, benzofuranila, benzoisoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiofenila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, pirrolopiridinila, pirazolopiridinila, imidazopiridinila, triazolopiridinila, furopiridinila, oxazolopiridinila, isoxazolopiridinila, oxadiazolopiridinila, tienopiridinila, tiazolopiridinila, isotiazolopiridinila, tiadiazolopiridinila, tienopiridinila, ftalazinila, pirazolotiazolila, pirazolotiazolila e imidazotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por R<sup>7</sup>.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-40, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por halogênio.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 41, ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, caracterizado pelo fato de que R<sup>7</sup> é



camente aceitável de qualquer um dos anteriores e um veículo farmacêuticamente aceitável.

48. Método de tratamento de uma doença mediada por uma via de sinalização de adenosina em um indivíduo que precisa do mesmo caracterizado por compreender administrar, ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores.

49. Método para tratar câncer em um indivíduo que precisa do mesmo caracterizado por compreender administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores.

50. Método de inibição de receptores de adenosina de subtipos  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  ou  $A_3$  em uma célula caracterizado por compreender administrar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, às células .

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que os receptores de adenosina são de subtipo  $A_{2a}$ .

52. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por uma via de sinalização de adenosina.

53. Kit caracterizado por compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um tautômero ou isômero do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE 1,8-NAFTIRIDINONA E USOS DOS MESMOS"**.

São fornecidos compostos de 1,8-naftiridinona como moduladores de um receptor de adenosina. Os compostos podem encontrar uso como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças mediadas através de uma via de sinalização de receptor acoplado à proteína G e podem encontrar uso particular em oncologia.