



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

(21) BR 112019017741-8 A2



(22) Data do Depósito: 28/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/04/2020

(54) **Título:** USOS DE PIRIMIDOPIRIMIDINONAS COMO INIBIDORES DE SIK

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/395; A61K 31/505; A61K 31/506.

(30) **Prioridade Unionista:** 16/03/2017 US 62/472,468; 28/02/2017 US 62/464,675.

(71) **Depositante(es):** THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC..

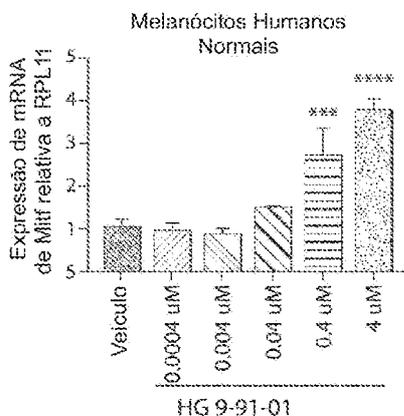
(72) **Inventor(es):** DAVID E. FISHER; NISMA MUJAHID; NATHANAEL S. GRAY; RYO MURAKAMI; YANKE LIANG; HWAN GEUN CHOI.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018020335 de 28/02/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/160774 de 07/09/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 26/08/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a métodos para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos usando inibidores de cinase induzível por sal (SIK), tais como compostos macrocíclicos de Fórmula (I), compostos de ureia bicíclica de Fórmula (II), (III), e (IV), e compostos de Fórmula (V), (VI), (VI-A), ou (VII). São também fornecidas composições farmacêuticas, métodos, e usos que incluem ou envolvem um composto descrito aqui.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USOS DE PIRIMIDOPIRIMIDINONAS COMO INIBIDORES DE SIK**".

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. § 119(e) para os Pedidos Provisionais Norte-americanos, U.S.S.N. 62/464.675, depositado em 28 de fevereiro de 2017, e U.S.S.N. 62/472.468, depositado em 16 de março de 2017, cada um dos quais é incorporado aqui por referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Um inibidor de proteína cinase é um inibidor de enzima que bloqueia a ação de uma proteína cinase. Uma proteína cinase é uma enzima que adiciona um grupo fosfato a uma proteína ou outra molécula orgânica. A fosforilação está envolvida em uma ampla faixa de doenças, tal como o câncer. Uma proteína cinase é uma cinase induzível por sal (SIK), por exemplo, SIK1, SIK2 ou SIK3. SIK's (por exemplo, SIK1, SIK2 ou SIK3) são serina/treonina cinases na família de proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK). (Veja Altarejos *et al.* 2011, Patel *et al.* 2014, Park *et al.* 2014, e Henriksson *et al.* 2015).

[003] A incidência de cânceres de pele não melanoma e melanoma tem sido crescente nos Estados Unidos durante as últimas décadas (Rogers *et al.* 2015; Ryerson *et al.* 2016; Watson *et al.* 2016). A evidência de epidemiológica sugere que existe uma ligação causal entre a exposição ao sol/UV e as três principais formas histológicas de câncer de pele: carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, e melanoma cutâneo (Wu *et al.* 2014; Kennedy *et al.* 2003; Gandini *et al.* 2005). Indivíduos com pele clara e / ou pouca capacidade de bronzeamento estão em maior risco de desenvolver estas malignidades (Armstrong e Kricger 2001), que são incomuns em indivíduos com pigmentação escura (Pennello, Devesa, e Gail 2000). Du-

rante o bronzeamento induzido por UV, Dano ao DNA em ceratinócitos desencadeia a transcrição mediada por p53 do gene pro-opiomelanocortina (POMC) (Cui *et al.* 2007). Clivagem proteolítica de POMC, produz alfa-MSH, que se liga ao receptor 1 de melanocortina (MC1R) em melanócitos, ativando a adenilato ciclase. CAMP elevada ativa a proteína cinase A (PKA), que fosforila a proteína de ligação a elemento responsivo a cAMP (CREB) (Tsatmalia *et al.* 1999; Newton *et al.* 2005), resultando em transcrição estimulada do gene de fator de transcrição associado à microftalmia (MITF) (Price *et al.* 1998; Bertolotto *et al.* 1998). Variantes não sinalizantes de *MC1R* estão associadas com tons mais claros de pele e cabelo vermelho, e estão ligadas a respostas pobres de bronzeamento (Valverde *et al.* 1995). Anteriormente, aplicação tópica do agonista de cAMP forskolina demonstrou resgatar a via de cAMP-MITF-eumelanina em camundongos deficientes de *Mc1r* (D'Orazio *et al.* 2006). Estudos subsequentes identificaram a fosfodiesterase PDE4d3 como um regulador chave de homeostase de cAMP melanocítica, e sua supressão produziu similar hiperpigmentação como tratamento forskolina em camundongos ruivos (Khaled, Levy, e Fisher 2010). Entretanto, tentativas para aplicação de ambos os métodos de molécula pequena à pele humana foram mal-sucedidas, igualmente relacionado à pobre penetração na pele das espécies ativas.

[004] Dados genéticos em camundongos sugeriram a presença de uma via em quecoativador de transcrição regulada por CREB (CRTC) positivamente e cinase induzível por sal 2 (SIK2) negativamente, regulam MITF e a síntese de pigmento independentemente de fosforilação de CREB por PKA (Horike *et al.* 2010). Em macrófagos, o inibidor de SIK de molécula pequena HG 9-91-01 demonstrou regular a transcrição de gene dependente de CREB SUPRIMINDO A fosforilação DE CRTC (Clark *et al.* 2012), desse modo inibindo o sequestro

citoplásmico e permitindo sua translocação nuclear. Foi hipotetizado que inibidores de SIK de molécula pequena podem ser gerados e otimizados como agentes tópicos capazes de induzir pigmentação cutânea independentemente de irradiação UV em pele humana. Existe uma necessidade de inibidores de SIK com boa penetração da pele para tal uso em um indivíduo.

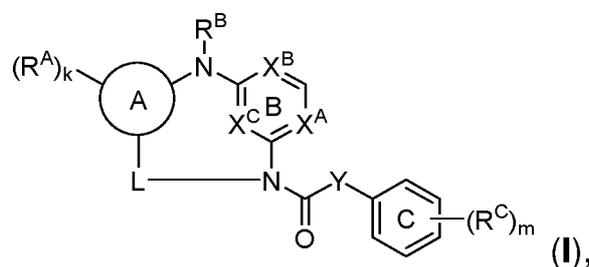
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] A presença de melanina escura (eumelanina) dentro da epiderme humana representa um dos mais fortes preditores de proteção de câncer de pele e fotodano de UV (Armstrong e Krickler 2001; Pennello, Devesa, e Gail 2000). Resgate tópico não genotóxico de síntese de eumelanina foi anteriormente obtido em camundongos deficientes de *Mc1r* "ruivos" e exibiu significativa proteção contra dano de UV e carcinogênese da pele (D'Orazio *et al.* 2006). Entretanto, a aplicação desta estratégia tópica à pele humana não foi conseguida, em grande parte devido à função de barreira profundamente maior de estrato córneo humano e epiderme. A cinase induzível por sal (SIK) é uma serina treonina cinase (Dentin *et al.* 2007) que foi demonstrada regular MITF, o regulador mestre de expressão de gene de pigmento através de seus efeitos sobre atividade de CRTC e CREB (Horike *et al.* 2010). Um inibidor de flavonoid de SIK2 foi relatado promover a melanogênese em células de melanoma B16F10 (Veja Kumagai *et al.*). Aqui, o desenvolvimento de inibidores de SIK de molécula pequena que são úteis para penetração da pele humana é descrito, resultando em super-regulação de MITF e indução de melanogênese. Quando topicamente aplicada, a produção de pigmento foi induzida em camundongos ruivos portadores de uma mutação de inativação em *Mc1r*, bem como em pele humana normal. Estas descobertas fornecem uma via realística para modulação tópica de pigmentação da pele humana em um requisito de irradiação de UV, potencialmente impactando a

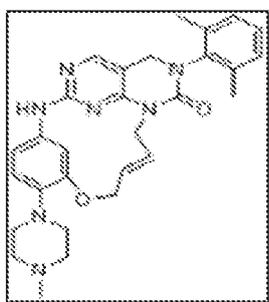
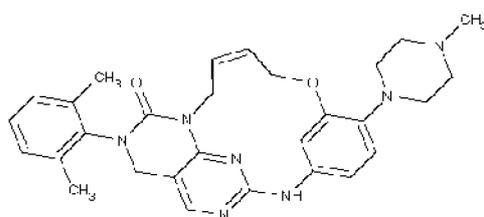
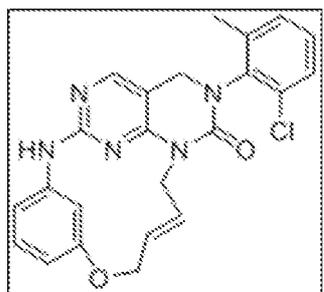
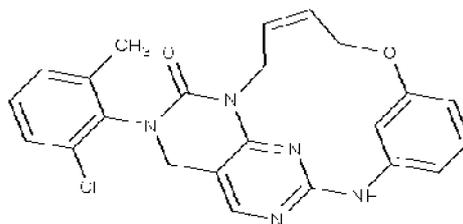
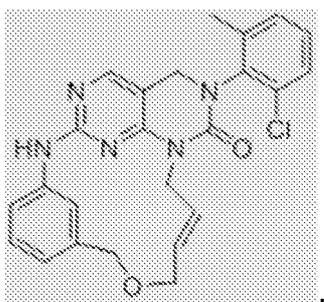
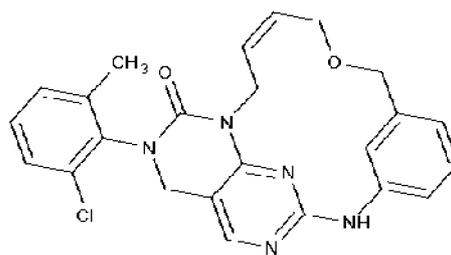
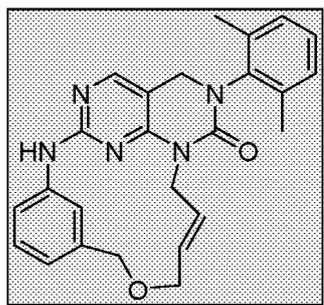
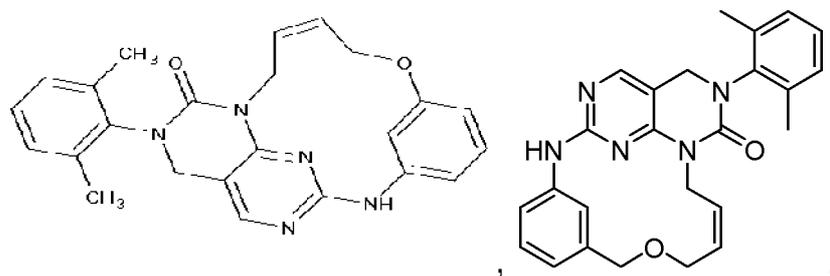
proteção de UV e o risco de câncer de pele.

[006] São descritos aqui compostos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), ou (VII) que são inibidores de cinase induzível por sal (SIK). Os compostos incluem compostos macrocíclicos de Fórmula (I), compostos de ureia bicíclica de Fórmulas (II), (III), e (IV), e compostos de Fórmulas (V), (VI), (VI-A), e (VII), e sal farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos dos mesmos. Os compostos descritos são capazes de inibir a atividade de uma cinase induzível por sal (SIK, por exemplo, SIK1, SIK2, SIK3). Além disso, são fornecidos na presente invenção métodos para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzir o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos usando os compostos descritos (por exemplo, por meio de administração tópica dos compostos descritos). Em certas modalidades, são fornecidos aqui métodos para aumentar a aparência de escurecimento da pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos, usando os compostos descritos (por exemplo, por meio de administração tópica dos compostos descritos).

[007] Em um aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (I):

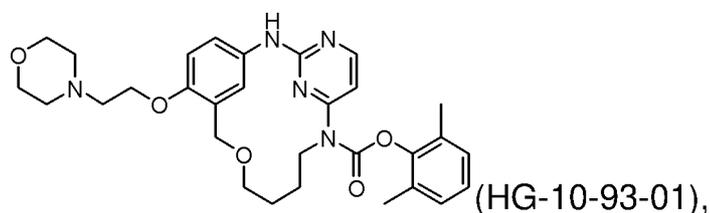
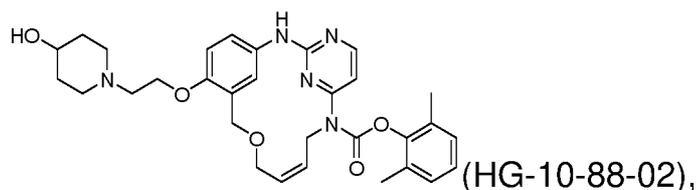
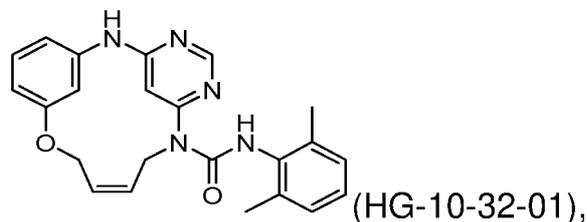


e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (I) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



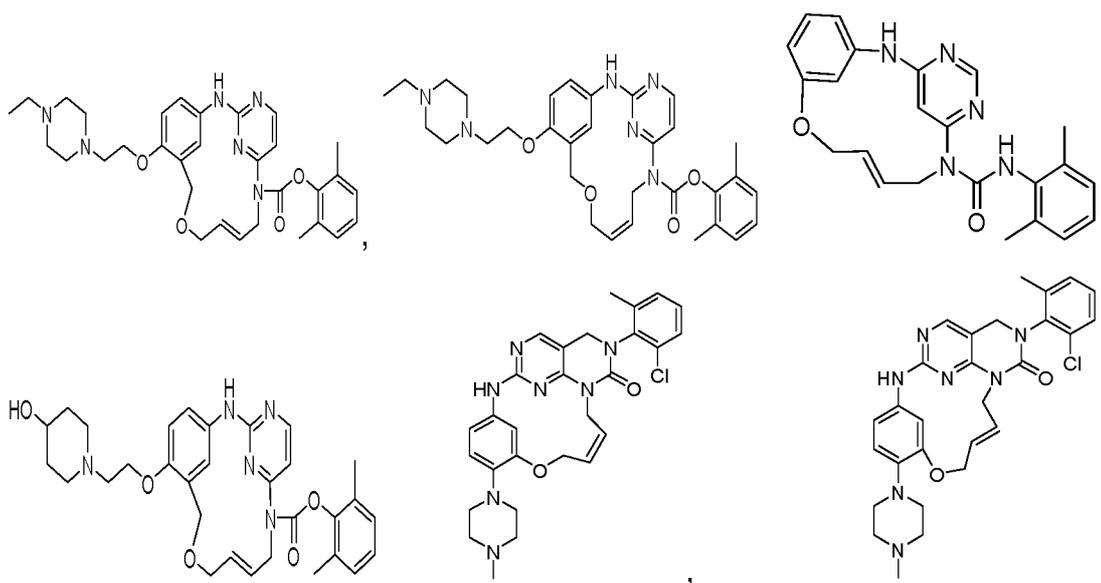
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

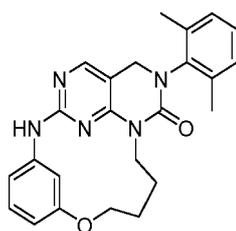
[008] Os compostos exemplares de Fórmula (I) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

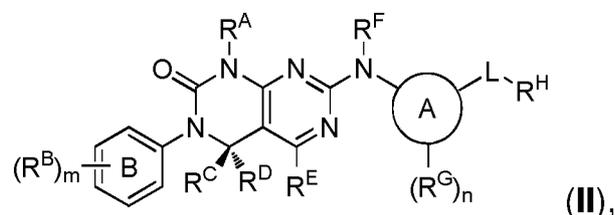
[009] Os compostos exemplares de Fórmula (I) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



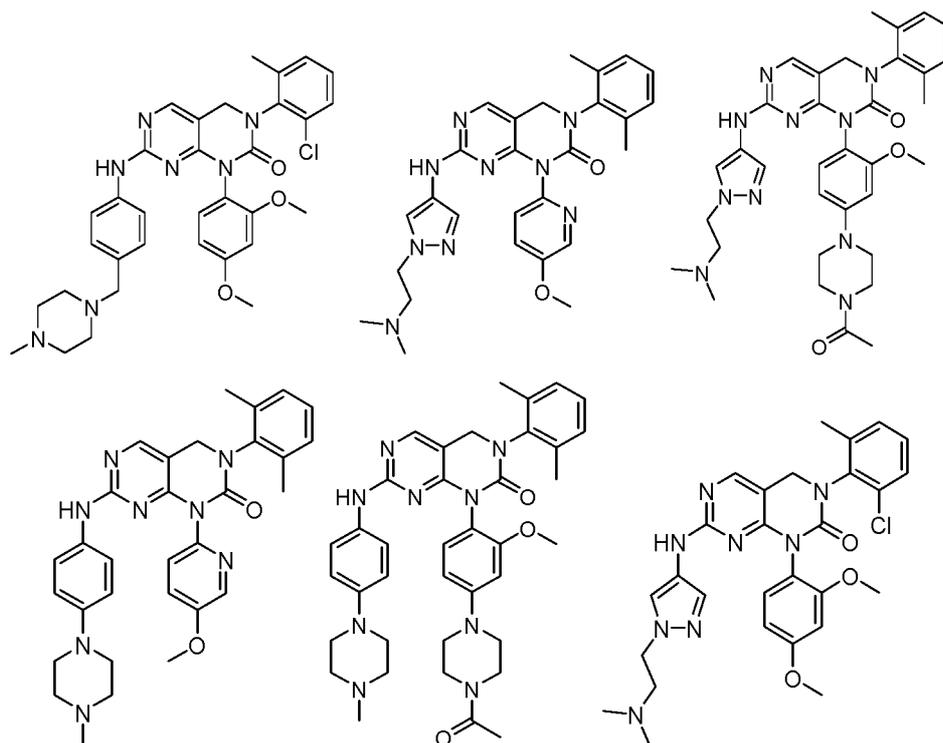


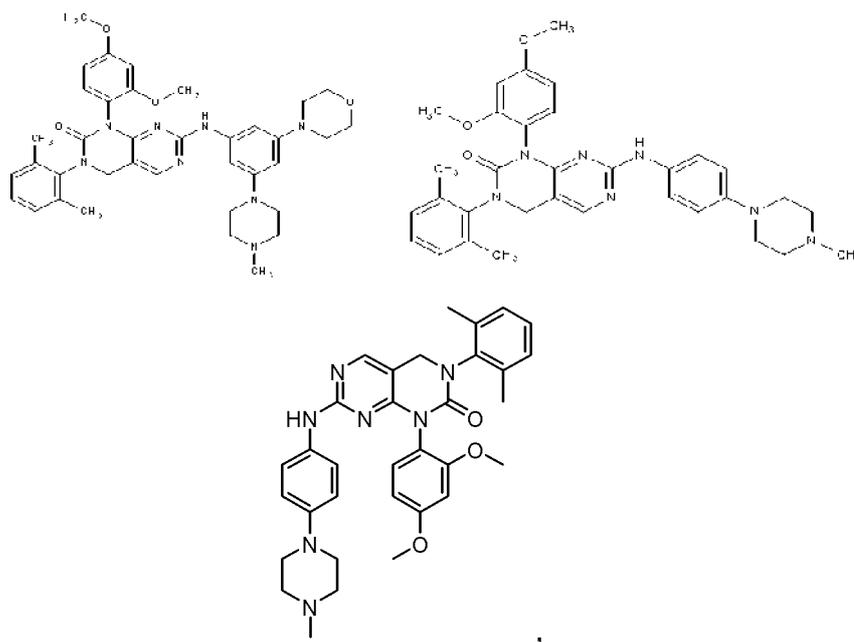
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0010] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (III):



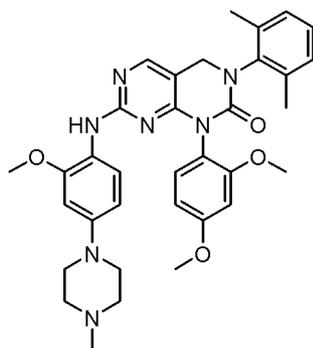
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (III) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



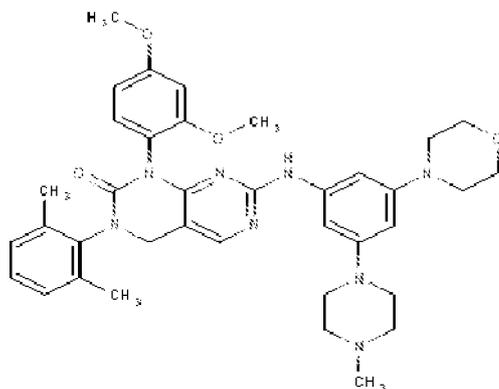


e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

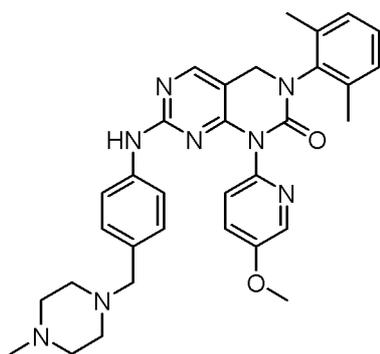
[0011] Os compostos exemplares de Fórmula (II) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



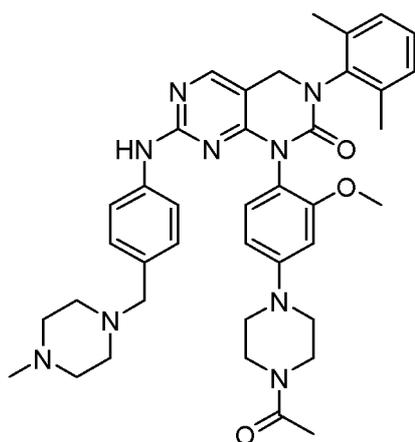
(HG-11-139-01),



(HG-11-143-01),



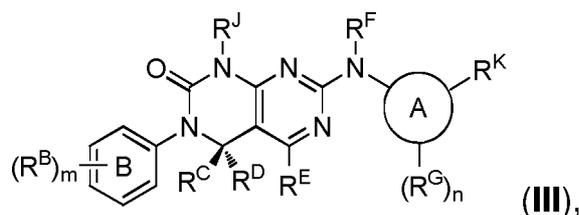
(YKL-04-136-10),



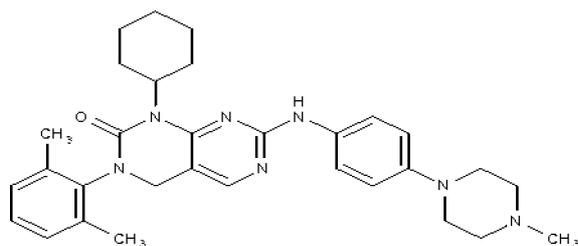
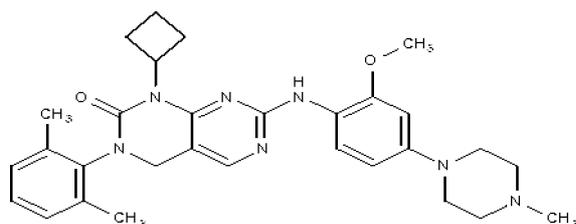
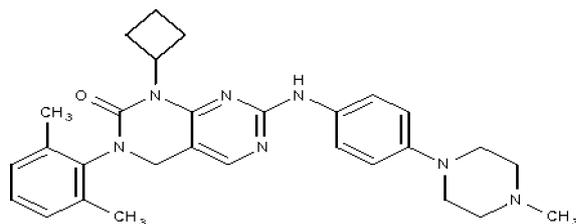
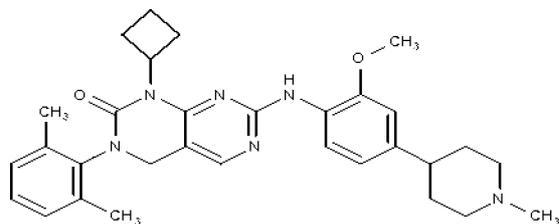
(YKL-04-136-11),

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0012] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (III):



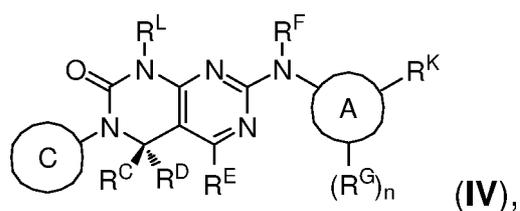
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (III) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



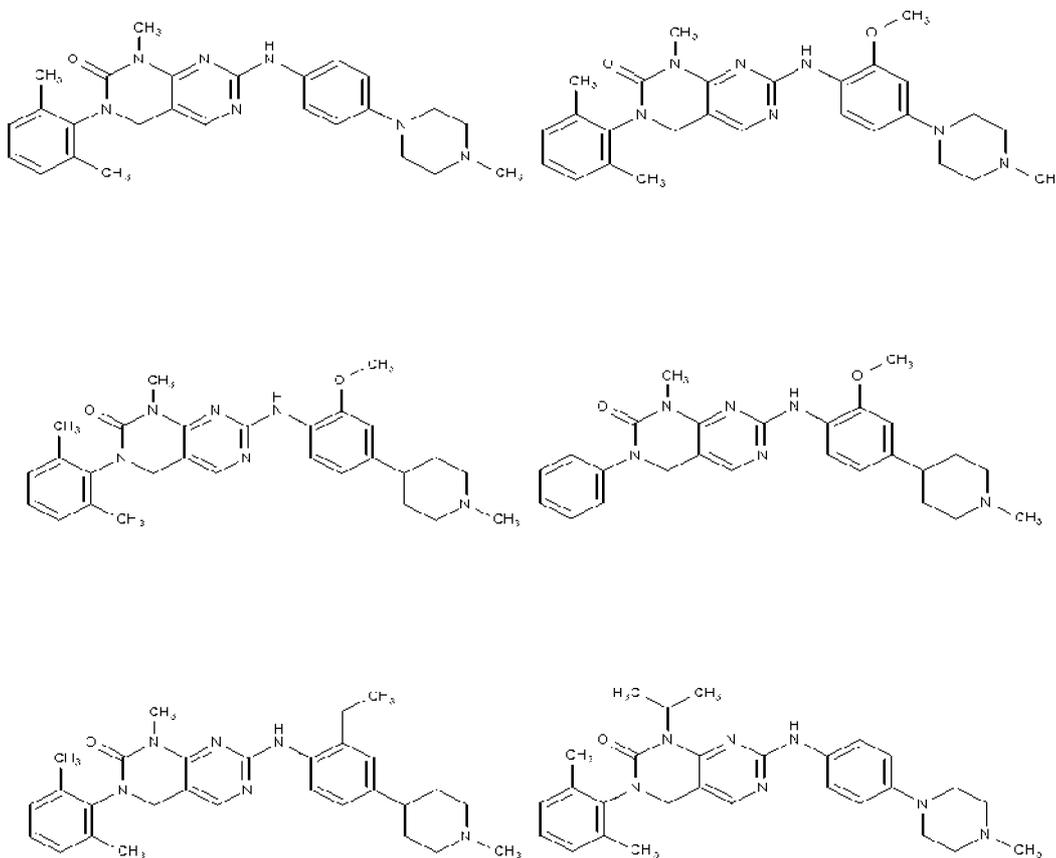
,

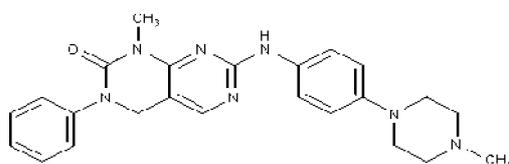
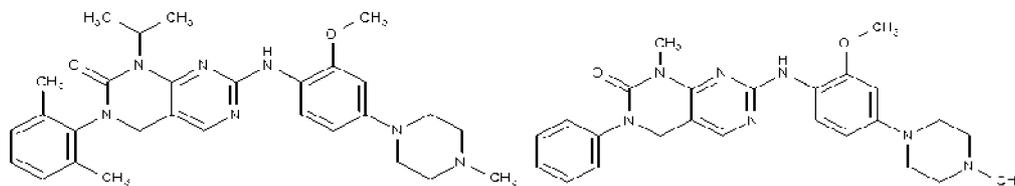
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0013] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (IV):



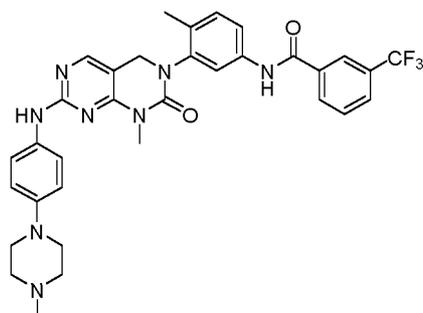
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e prófarmacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (IV) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:





e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

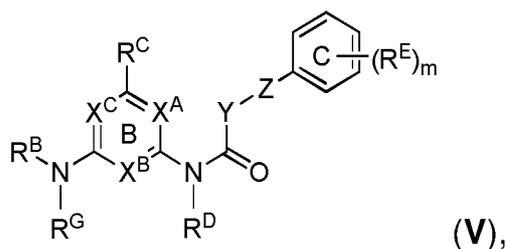
[0014] Os compostos exemplares de Fórmula (IV) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



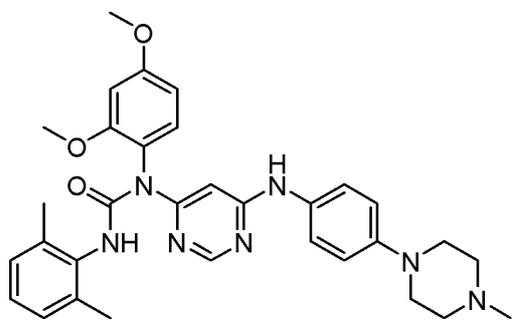
(HG-11-23-01),

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0015] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (V):

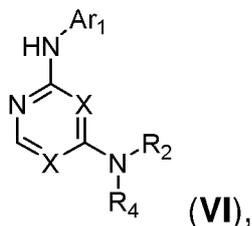


e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (V) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



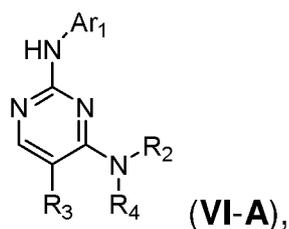
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0016] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VI):

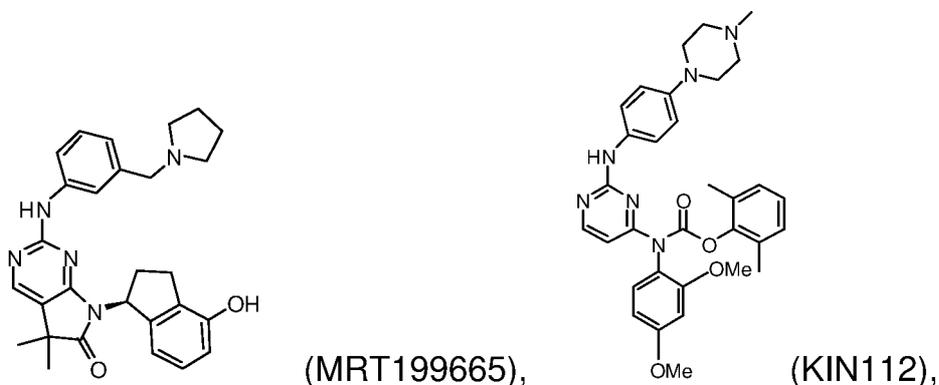
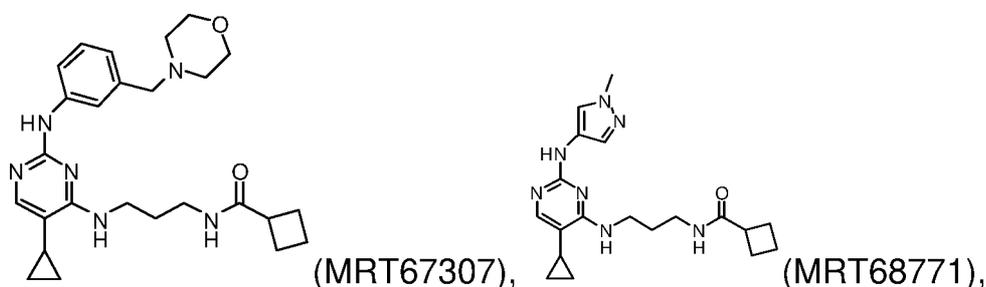


e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0017] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VI-A):

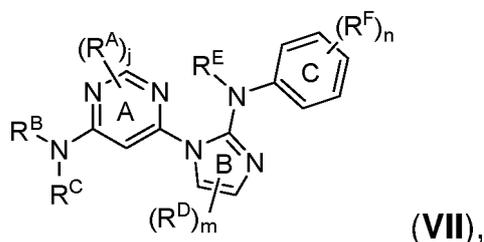


e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (VI) e (VI-A) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:

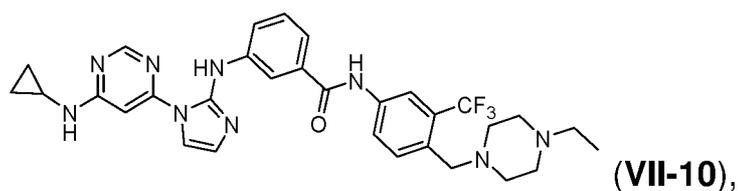
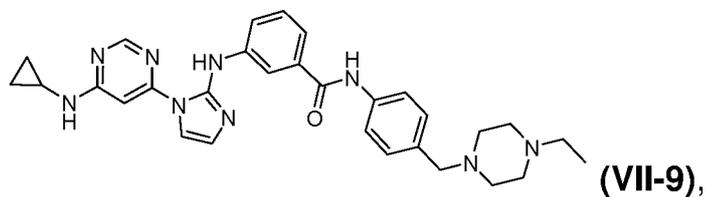
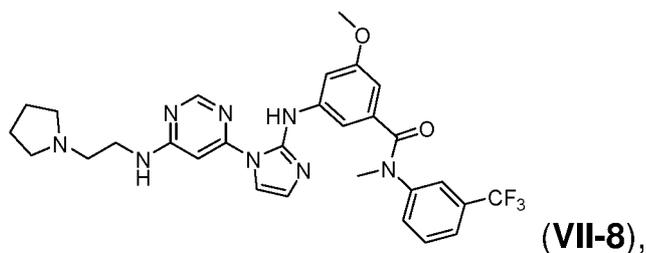
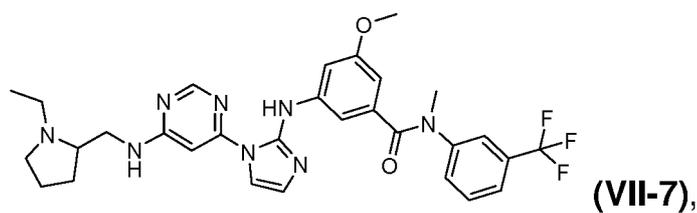
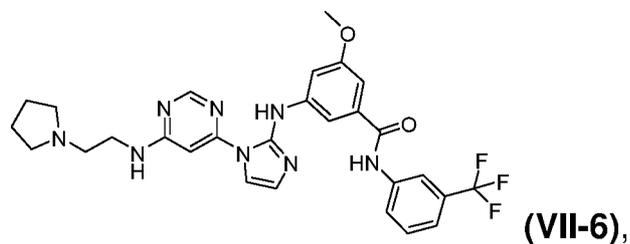
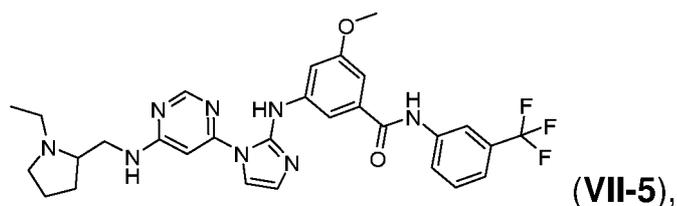


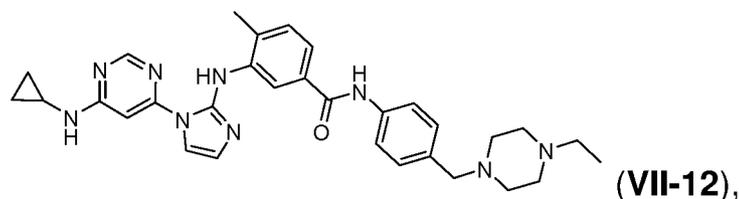
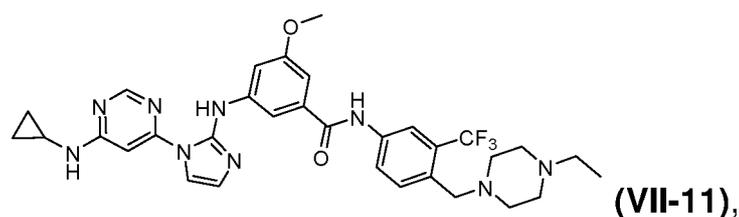
e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0018] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VII):



e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo. Os compostos exemplares de Fórmula (VII) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:





e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[0019] As composições farmacêuticas incluindo um composto descrito aqui, e opcionalmente um excipiente farmacologicamente aceitável pode ser útil no aumento da pigmentação da pele e/ou redução do risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica descrita aqui inclui uma quantidade eficaz (por exemplo, uma quantidade profilaticamente eficaz) de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, o composto que está sendo administrado ou usado inibe seletivamente a atividade de uma proteína cinase induzível por sal (SIK) (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3). Em certas modalidades, o composto seletivamente inibe SIK1. Em certas modalidades, o composto seletivamente inibe SIK2.

[0020] Em certas modalidades, o indivíduo ao qual está sendo administrado um composto ou composição farmacêutica descrita aqui é um humano. Em certas modalidades, o indivíduo ao qual está sendo administrado um composto ou composição farmacêutica descrita aqui é um animal não humano.

[0021] Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzir o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em outro aspecto

to, a presente invenção fornece métodos de inibição da SIK na pele de um indivíduo. Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de induzir a síntese de eumelanina. Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de inibição da maturação, exportação, e localização do melanossoma. Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução da expressão do fator de transcrição associado com microftalmia (MITF).

[0022] Ainda em outro aspecto descrito aqui estão *kits* que incluem um recipiente com um composto ou composição farmacêutica descrita aqui, para uso em um método aqui descrito. Um *kit* descrito aqui pode incluir uma única dose ou múltiplas doses do composto ou composição farmacêutica. Os *kits* descritos podem ser úteis no aumento da pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, um *kit* descrito aqui também inclui instruções para uso do *kit*.

[0023] Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de uma SIK (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3).

[0024] Os métodos da presente invenção incluem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui para uso em um método da invenção (por exemplo, um método para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, o método compreende administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui.

[0025] Ainda em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos e composições farmacêuticas descritos aqui para uso em um método da invenção (por exemplo, um método para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[0026] O presente pedido refere-se a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigos de jornal, e outras publicações, todos os quais são incorporados aqui por referência. Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são mencionados aqui. Outros aspectos, objetos, e vantagens da invenção ficarão evidentes a partir da Descrição Detalhada, dos Exemplos, e das Reivindicações.

DEFINIÇÕES

[0027] Definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritos em maiores detalhes. Os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed., dentro da abrangência, e grupos funcionais específicos são geralmente definidos como descrito aqui. Adicionalmente, princípios gerais de química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade, são descritas em *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith e March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5^a Edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformações*, VCH Publishers, Inc., Nova Iorque, 1989; e Carruthers, *Some Modern Métodos of Organic Synthesis*, 3^a Edição, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0028] Compostos descritos aqui podem compreender um ou mais centros assimétricos, e desse modo podem existir em várias formas estereoisoméricas, por exemplo, enantiômeros e/ou diastereômeros. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem ser na forma de um enantiômero individual, diastereômero ou isômero geométrico, ou podem ser na forma de uma mistura de estereoisômeros, incluindo misturas racêmicas e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. Isômeros podem ser isolados de misturas por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC) e a formação e cristalização de sais qui-

rais; ou isômeros preferidos podem ser preparados por sínteses assimétricas. Veja, por exemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates e Resolutions* (Wiley Interscience, Nova Iorque, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). A invenção adicionalmente abrange compostos como isômeros individuais substancialmente livres de outros isômeros, e alternativamente, como misturas de vários isômeros.

[0029] Em uma fórmula, --- é ausente ou uma ligação única, e == ou === é uma ligação única ou dupla.

[0030] O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo que não é hidrogênio ou carbono. Em certas modalidades, o heteroátomo é nitrogênio. Em certas modalidades, o heteroátomo é oxigênio. Em certas modalidades, o heteroátomo é enxofre.

[0031] Quando uma faixa de valores é listada, ele deve abranger cada valor e subfaixa dentro da faixa. Por exemplo, "C₁₋₆ alquila" deve abranger C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, e C₅₋₆ alquila.

[0032] O termo "alifático" refere-se a alquila, alquenila, alquinila, e grupos carbocíclicos. Da mesma maneira, o termo "heteroalifático" refere-se à heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, e grupos heterocíclicos.

[0033] O termo "alquila" refere-se a um radical de um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono ("C₁₋₁₀ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 9 átomos de carbono ("C₁₋₉ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 8 átomos de carbono ("C₁₋₈ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 7 átomos

de carbono ("C₁₋₇ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 6 átomos de carbono ("C₁₋₆ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 5 átomos de carbono ("C₁₋₅ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 4 átomos de carbono ("C₁₋₄ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 3 átomos de carbono ("C₁₋₃ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 a 2 átomos de carbono ("C₁₋₂ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 átomo de carbono ("C₁ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 2 a 6 átomos de carbono ("C₂₋₆ alquila"). Exemplos de grupos C₁₋₆ alquila incluem metila (C₁), etila (C₂), n-propila (C₃), isopropila (C₃), n-butila (C₄), terc-butila (C₄), sec-butila (C₄), iso-butila (C₄), n-pentila (C₅), 3-pentanila (C₅), amila (C₅), neopentila (C₅), 3-metil-2-butanila (C₅), amila terciária (C₅), e n-hexila (C₆). Exemplos adicionais de grupos alquila incluem n-heptila (C₇), n-octila (C₈) e semelhantes. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo alquila é independentemente não substituído (uma "alquila não substituída") ou substituído (uma "alquila substituída") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo alquila é uma C₁₋₁₀ alquila não substituída (por exemplo, -CH₃). Em certas modalidades, o grupo alquila é uma C₁₋₁₀ alquila substituída.

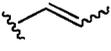
[0034] O termo "haloalquila" é um grupo alquila substituído, em que um ou mais dos átomos de hidrogênio são independentemente substituídos por um halogênio, por exemplo, fluoro, bromo, cloro, ou iodo. Em algumas modalidades, a porção de haloalquila tem 1 a 8 átomos de carbono ("C₁₋₈ haloalquila"). Em algumas modalidades, a porção de haloalquila tem 1 a 6 átomos de carbono ("C₁₋₆ haloalquila"). Em algumas modalidades, a porção de haloalquila tem 1 a 4 átomos de carbono ("C₁₋₄ haloalquila"). Em algumas modalidades, a porção de haloalquila tem 1 a 3 átomos de carbono ("C₁₋₃ haloalquila"). Em algumas modalidades, a porção de haloalquila tem 1 a 2 átomos de carbo-

no ("C₁₋₂ haloalquila"). Exemplos de grupos haloalquila incluem -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl, e os similares.

[0035] O termo "heteroalquila" se refere a um grupo alquila, que inclui ainda pelo menos um heteroátomo (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos) selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, ou enxofre dentro (isto é, inserido entre átomos de carbono adjacentes de) e/ou colocado em uma ou mais posições de terminal da cadeia origem. Em certas modalidades, um grupo heteroalquila se refere a um grupo saturado com de 1 a 10 átomos de carbono e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₁₀ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 9 átomos de carbono e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₉ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 8 átomos de carbono e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₈ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 7 átomos de carbono e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₇ alquila"). Em algumas modalidades, a grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 6 átomos de carbono e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₆ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 5 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₅ alquila"). Em algumas modalidades, a grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 4 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₄ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 3 átomos de carbono e 1 heteroátomo dentro da cadeia origem ("heteroC₁₋₃ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 a 2 átomos de carbono e 1 heteroátomo dentro da cadeia ori-

gem ("heteroC₁₋₂ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 1 átomo de carbono e 1 heteroátomo ("heteroC₁ alquila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquila é um grupo saturado com 2 a 6 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₆ alquila"). A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo heteroalquila é independentemente não substituído (uma "heteroalquila não substituída") ou substituído (uma "heteroalquila substituída") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroalquila é uma heteroC₁₋₁₀ alquila não substituída. Em certas modalidades, o grupo heteroalquila é uma heteroC₁₋₁₀ alquila substituída.

[0036] O termo "alquenila" se refere a um radical de um grupo de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada com de 2 a 10 átomos de carbono e um ou mais ligações duplas carbono-carbono (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 ligações duplas). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 9 átomos de carbono ("C₂₋₉ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 8 átomos de carbono ("C₂₋₈ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 7 átomos de carbono ("C₂₋₇ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 6 átomos de carbono ("C₂₋₆ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 5 átomos de carbono ("C₂₋₅ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 4 átomos de carbono ("C₂₋₄ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 a 3 átomos de carbono ("C₂₋₃ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 átomos de carbono ("C₂ alquenila"). A uma ou mais ligações duplas carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butenila) ou terminal (como em 1-butenila). Exemplos de grupos C₂₋₄ alquenila incluem etenila (C₂), 1-propenila (C₃), 2-propenila (C₃), 1-butenila (C₄), 2-butenila (C₄), butadienila (C₄), e os similares. Exemplos de grupos C₂₋₆ alqueni-

la incluem os grupos C₂₋₄ alquenila mencionados acima, bem como pentenila (C₅), pentadienila (C₅), hexenila (C₆), e os similares. Exemplos adicionais de alquenila incluem heptenila (C₇), octenila (C₈), octatrienila (C₈), e os similares. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo alquenila é independentemente não substituído (uma "alquenila não substituída") ou substituído (uma "alquenila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, grupo alquenila é um C₂₋₁₀ alquenila não substituída. Em certas modalidades, o grupo alquenila é um C₂₋₁₀ alquenila substituída. Em um grupo alquenila, uma ligação dupla C = C para a qual a estereoquímica é não especificada (por exemplo, -CH=CHCH₃ ou ) pode ser uma ligação dupla (*E*)- ou (*Z*)-.

[0037] O termo "heteroalquenila" se refere a um grupo alquenila, que inclui ainda pelo menos um heteroátomo (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos) selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, ou enxofre dentro (isto é, inserido entre átomos de carbono adjacentes de) e/ou colocado em uma ou mais posições de terminal da cadeia origem. Em certas modalidades, um grupo heteroalquenila refere-se a um grupo com 2 a 10 átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₁₀ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 9 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₉ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 8 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₈ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 7 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₇ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 6 átomos de carbono, em pelo menos uma

ligação dupla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₆ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 5 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₅ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 4 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₄ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 3 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 heteroátomo dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₃ alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquenila tem 2 a 6 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação dupla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₆ alquenila"). A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo heteroalquenila é independentemente não substituído (uma "heteroalquenila não substituída") ou substituído (uma "heteroalquenila substituída") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroalquenila é uma heteroC₂₋₁₀ alquenila não substituído. Em certas modalidades, o grupo heteroalquenila é uma heteroC₂₋₁₀ alquenila substituída.

[0038] O termo "alquinila" refere-se a um radical de um grupo de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada com de 2 a 10 átomos de carbono e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 ligações triplas) ("C₂₋₁₀ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 9 átomos de carbono ("C₂₋₉ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 8 átomos de carbono ("C₂₋₈ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 7 átomos de carbono ("C₂₋₇ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 6 átomos de carbono ("C₂₋₆ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 5 átomos de carbono ("C₂₋₅ alquinila"). Em algumas modalidades, um

grupo alquinila tem 2 a 4 átomos de carbono ("C₂₋₄ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 a 3 átomos de carbono ("C₂₋₃ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem 2 átomos de carbono ("C₂ alquinila"). A uma ou mais ligações triplas carbon-carbono podem ser internas (tal como em 2-butinila) ou terminais (tal como 1-butinila). Exemplos de grupos C₂₋₄ alquinila incluem, sem limitação, etinila (C₂), 1-propinila (C₃), 2-propinila (C₃), 1-butinila (C₄), 2-butinila (C₄), e os similares. Exemplos de grupos C₂₋₆ alquinila incluem os grupos C₂₋₄ alquinila acima mencionados bem como pentinila (C₅), hexinila (C₆), e os similares. Exemplos adicionais de alquinila incluem heptinila (C₇), octinila (C₈), e os similares. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo alquinila é independentemente não substituído (uma "alquinila não substituída") ou substituído (uma "alquinila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo alquinila é uma C₂₋₁₀ alquinila não substituída. Em certas modalidades, o grupo alquinila é uma C₂₋₁₀ alquinila substituída.

[0039] O termo "heteroalquinila" se refere a um grupo alquinila, que inclui ainda pelo menos um heteroátomo (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos) selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, ou enxofre dentro (isto é, inserido entre átomos de carbono adjacentes de) e/ou colocado em uma ou mais posições terminais da cadeia origem. Em certas modalidades, um grupo heteroalquinila refere-se a um grupo com de 2 a 10 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₁₀ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 9 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₉ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 8 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou mais heteroátomos

dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₈ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 7 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₇ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 6 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou mais heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₆ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 5 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₅ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 4 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₄ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 3 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 heteroátomo dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₃ alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroalquinila tem 2 a 6 átomos de carbono, em pelo menos uma ligação tripla, e 1 ou 2 heteroátomos dentro da cadeia origem ("heteroC₂₋₆ alquinila"). A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo heteroalquinila é independentemente não substituído (uma "heteroalquinila não substituída") ou substituído (uma "heteroalquinila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroalquinila é um heteroC₂₋₁₀ alquinila não substituída. Em certas modalidades, o grupo heteroalquinila é uma heteroC₂₋₁₀ alquinila substituída.

[0040] O termo "carbociclila" ou "carbocíclico" refere-se a um radical de um grupo de hidrocarboneto cíclico não aromático com 3 a 14 átomos de carbono de anel ("C₃₋₁₄ carbociclila") e zero heteroátomo no sistema de anéis não aromáticos. Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem 3 a 10 átomos de carbono de anel ("C₃₋₁₀ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 8 átomos

de carbono de anel ("C₃₋₈ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 7 átomos de carbono de anel ("C₃₋₇ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 6 átomos de carbono de anel ("C₃₋₆ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 4 a 6 átomos de carbono de anel ("C₄₋₆ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 5 a 6 átomos de carbono de anel ("C₅₋₆ carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 5 a 10 átomos de carbono de anel ("C₅₋₁₀ carbociclila"). Exemplos de grupos C₃₋₆ carbociclila incluem, sem limitação, ciclopropila (C₃), ciclopropenila (C₃), ciclobutila (C₄), ciclobutenila (C₄), ciclopentila (C₅), ciclopentenila (C₅), ciclo-hexila (C₆), ciclo-hexenila (C₆), ciclo-hexadienila (C₆), e os similares. Exemplos de grupos C₃₋₈ carbociclila incluem, sem limitação, os grupos C₃₋₆ carbociclila mencionados acima, bem como ciclo-heptila (C₇), ciclo-heptenila (C₇), ciclo-heptadienila (C₇), ciclo-heptatrienila (C₇), ciclo-octila (C₈), ciclo-octenila (C₈), biciclo[2.2.1]heptanila (C₇), biciclo[2.2.2]octanila (C₈), e os similares. Exemplos de grupos C₃₋₁₀ carbociclila incluem, sem limitação, Os grupo C₃₋₈ carbociclila mencionados acima, bem como ciclonoenila (C₉), ciclonoenila (C₉), ciclodecila (C₁₀), ciclodecenila (C₁₀), octahidro-1*H*-indenila (C₉), deca-hidronaftalenila (C₁₀), espiro[4.5]decanila (C₁₀), e os similares. Como os exemplos anteriores ilustram, em certas modalidades, o grupo carbociclila é monocíclico ("carbociclila monocíclica") ou policíclico (por exemplo, contendo um sistema de anel fundido, com ponte ou espiro, como um sistema bicíclico ("carbociclila bicíclica") ou sistema tricíclico ("carbociclila tricíclica")) e pode ser saturado ou pode conter uma ou mais ligações duplas ou triplas carbono-carbono. "Carbociclila" também inclui sistemas de anéis nos quais o anel de carbociclila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila ou heteroarila em que o ponto de fixação está no anel de carbociclila e, nesses casos, o número de car-

bonos continua a designar o número de carbonos no sistema de anéis carbocíclicos. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo carbociclila é independentemente não substituído (uma "carbociclila não substituída") ou substituído (uma "carbociclila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo carbociclila é uma C₃₋₁₄ carbociclila não substituída. Em certas modalidades, o grupo carbociclila é uma C₃₋₁₄ carbociclila substituída.

[0041] Em algumas modalidades, "carbociclila" é um grupo carbociclila saturado, monocíclico, tendo de 3 a 14 átomos de carbono de anel ("C₃₋₁₄ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 3 a 10 átomos de carbono de anel ("C₃₋₁₀ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 3 a 8 átomos de carbono de anel ("C₃₋₈ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 3 a 6 átomos de carbono de anel ("C₃₋₆ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 4 a 6 átomos de carbono de anel ("C₄₋₆ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 5 a 6 átomos de carbono de anel ("C₅₋₆ cicloalquila"). Em algumas modalidades, a ciclogrupo alquila tem de 5 a 10 átomos de carbono de anel ("C₅₋₁₀ cicloalquila"). Exemplos de C₅₋₆ ciclogrupos alquila incluem ciclopentila (C₅) e ciclo-hexila (C₆). Exemplos de C₃₋₆ ciclogrupos alquila incluem os C₅₋₆ ciclogrupos alquila mencionados acima bem como ciclopropila (C₃) e ciclobutila (C₄). Exemplos de C₃₋₈ ciclogrupos alquila incluem os C₃₋₆ ciclogrupos alquila mencionados acima bem como ciclo-heptila (C₇) e ciclo-octila (C₈). A menos que especificado de outra forma, cada caso de um ciclogrupo alquila é independentemente não substituído (uma "cicloalquila não substituída") ou substituído (uma "cicloalquila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o ciclogrupo alquila é uma C₃₋₁₄ cicloalquila não substituída. Em certas modalidades, o ciclogrupo alquila é uma C₃₋₁₄ cicloalquila substituída.

[0042] O termo "heterociclila" ou "heterocíclico" refere-se a um radical de um sistema de anéis não aromáticos de 3 a 14 membros com átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre ("heterociclila de 3 a 14 membros"). Em grupos de heterociclila que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência permitir. Um grupo heterociclila pode ser monocíclico ("heterociclila monocíclica") ou policíclico (por exemplo, um sistema de anel fundido, em ponte ou espiro, como um sistema bicíclico ("heterociclila bicíclica") ou sistema tricíclico ("heterociclila tricíclica")), e pode ser saturado ou pode conter uma ou mais ligações carbono-carbono duplas ou triplas. Os sistemas heterocíclicos de anéis policíclicos podem usar um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heterociclila" também inclui sistemas de anéis em que o anel heterociclila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos carbociclila nos quais o ponto de ligação está no anel carbociclila ou heterociclila, ou sistemas de anéis nos quais o anel heterociclila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila ou heteroarila, em que o ponto de ligação está no anel heterociclila e, nesses casos, o número de membros do anel continua a designar o número de membros no sistema de anel heterociclila. A menos que especificado de outra forma, cada caso de heterociclila é independentemente não substituído (uma "heterociclila não substituída") ou substituído (uma "heterociclila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heterociclila é uma heterociclila não substituída de 3 a 14 membros. Em certas modalidades, o grupo heterociclila é uma heterociclila substituída com 3 a 14 membros.

[0043] Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anéis não aromáticos de 5 a 10 membros com átomos de

carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anéis, em que cada heteroátomo é independente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heterociclila de 5 a 10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anéis não aromáticos de 5 a 8 membros, tendo átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel, em que cada heteroátomo é usado pelo nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heterociclila de 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anéis não aromáticos de 5 a 6 membros tendo átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heterociclila de 5 a 6 membros"). Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros possui 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros possui 1 a 2 heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros possui 1 heteroátomo de anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[0044] Exemplos de grupos heterociclila de 3 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azirdinila, oxiranila, e ti-iranila. Exemplos de grupos heterociclila de 4 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azetidinila, oxetanila, e tietanila. Exemplos de grupos heterociclila de 5 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, di-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, di-hidrotiofenila, pirrolidinila, di-hidropirrolila, e pirrolil-2,5-diona. Exemplos de grupos heterociclila de 5 membros contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, dioxolanila, oxatolanila e ditiolanila. Exemplos de grupos heterociclila de 5 membros contendo 3 heteroátomos incluem, sem limitação, triazolinila, oxadiazolinila, e tiadiazolinila. Exemplos de grupos heterociclila de 6 membros contendo 1 hete-

roátomo incluem, sem limitação, piperidinila, tetra-hidropiranila, di-hidropiridinila, e tianil. Exemplos de grupos heterociclila de 6 membros contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, piperazinila, morfolinila, ditianila, e dioxanila. Exemplos de grupos heterociclila de 6 membros contendo 3 heteroátomos incluem, sem limitação, triazinila. Exemplos de grupos heterociclila de 7 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azepanila, oxepanila e tiepanila. Exemplos de grupos heterociclila de 8 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azocanila, oxecanila e tiocanila. Exemplos de grupos heterociclila bicíclicos incluem, sem limitação, indolinila, isoindolinila, di-hidrobenzofuranila, di-hidrobenzotienila, tetra-hidrobenzotienila, tetra-hidrobenzofuranila, tetra-hidroindolila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, deca-hidroisoquinolinila, octa-hidrochromenila, octa-hidroisocromenila, deca-hidronaftiridinila, deca-hidro-1,8-naftiridinila, octa-hidropirrol[3,2-b]pirrol, ftalimidila, naftalimidila, cromanila, cromenila, e os similares.

[0045] O termo "arila" refere-se a um radical de um monocíclico ou policíclico (por exemplo, bicíclico ou tricíclico) sistema de anel aromático $4n+2$ (por exemplo, tendo 6, 10, ou 14 π elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) tendo 6-14 átomos de carbono de anel e zero heteroátomos fornecido no sistema de anéis aromáticos ("C₆₋₁₄ arila"). Em algumas modalidades, um grupo arila tem 6 átomos de carbono de anel ("C₆ arila"; por exemplo, fenila). Em algumas modalidades, um grupo arila tem 10 átomos de carbono de anel ("C₁₀ arila"; por exemplo, naftila tal como 1-naftila e 2-naftila). Em algumas modalidades, um grupo arila tem 14 átomos de carbono de anel ("C₁₄ arila"; por exemplo, antracila). "Arila" também inclui sistemas de anéis nos quais o anel de arila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos heterocíclicos ou carbocíclicos em que o radical ou ponto de ligação está no anel de arila e, nesses casos, o número de átomos de carbono con-

tinua a designar o número de átomos de carbono no sistema de anéis de arila. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo arila é independentemente não substituído (uma "arila não substituída") ou substituído (uma "arila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo arila é uma C₆₋₁₄ arila não substituída. Em certas modalidades, o grupo arila é uma C₆₋₁₄ arila substituída.

[0046] "Aralquila" é um subconjunto de "alquila" e refere-se a um grupo alquila substituído por um grupo arila, em que o ponto de ligação está na porção de alquila.

[0047] O termo "heteroarila" refere-se a um radical de um sistema de anel aromático $4n+2$ monocíclico ou policíclico (por exemplo, bicíclico, tricíclico) de 5 a 14 membros (por exemplo, tendo 6, 10, ou 14 π elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) tendo átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre ("heteroarila de 5 a 14 membros"). Em grupos heteroarila que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência permitir. Os sistemas de anéis policíclicos de heteroarila podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heteroarila" inclui sistemas de anéis nos quais o anel heteroarila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos heterociclila ou carbociclila em que o ponto de ligação está no anel heteroarila e, nesses casos, o número de membros do anel continua a designar o número de membros de anel no sistema de anel heteroarila. "Heteroarila" também inclui sistemas de anéis em que o anel de heteroarila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila em que o ponto de ligação está no anel de arila ou heteroarila e, nesses casos, o número de membros do anel designa o número de mem-

bros do anel no sistema de anel policíclico fundido (arila/heteroarila). Grupos heteroarila policíclicos em que um anel não contém um heteroátomo (por exemplo, indolila, quinolinila, carbazolila e outros similares) o ponto de ligação pode estar em qualquer um dos anéis, isto é, no anel que possui um heteroátomo (por exemplo, 2-Indolila) ou o anel que não contém um heteroátomo (por exemplo, 5-indolila).

[0048] Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anéis aromáticos de 5 a 10 membros tendo átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroarila de 5 a 10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 8 membros tendo átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre ("heteroarila de 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromomático de 5 a 6 membros tem átomos de carbono de anel e 1 a 4 heteroátomos de anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre ("heteroarila de 5 a 6 membros"). Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 a 2 heteroátomos de anel selecionados dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 heteroátomo de anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio, e enxofre. A menos que especificado de outra forma, cada caso de um grupo heteroarila é independentemente não substituído (uma "heteroarila não substituída") ou substituído (uma "heteroarila

substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroarila é um heteroarila de 5 a 14 membros não substituída. Em certas modalidades, o grupo heteroarila é uma heteroarila de 5 a 14 membros substituída.

[0049] Exemplos de grupos heteroarila de 5 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, pirrolila, furanila, e tiofenila. Exemplos de grupos heteroarila de 5 membros contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, e isotiazolila. Exemplos de grupos heteroarila de 5 membros contendo 3 heteroátomos incluem, sem limitação, triazolila, oxadiazolila, e tiadiazolila. Exemplos de grupos heteroarila de 5 membros contendo 4 heteroátomos incluem, sem limitação, tetrazolila. Exemplos de grupos heteroarila de 6 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, piridinila. Exemplos de grupos heteroarila de 6 membros contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, piridazinila, pirimidinila, e pirazinila. Exemplos de grupos heteroarila de 6 membros contendo 3 ou 4 heteroátomos incluem, sem limitação, triazinila e tetrazinila, respectivamente. Exemplos de grupos heteroarila de 7 membros contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azepinila, oxepinila, e tiepinila. Exemplos de grupos heteroarila 5,6-bicíclicos incluem, sem limitação, indolila, isoindolila, indazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, isobenzotiofenila, benzofuranila, benzoisofuranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benztiadiazolila, indolizinila, e purinila. Exemplos de grupos heteroarila 6,6-bicíclicos incluem, sem limitação, naftiridinila, pteridinila, quinolinila, isoquinolinila, cinnolinila, quinoxalinila, ftalazinila, e quinazolinila. Exemplos de grupos heteroarila tricíclicos incluem, sem limitação, fenantridinila, dibenzofuranila, carbazolila, acridinila, fenotiazinila, fenoxazinila, e fenazinila.

[0050] "Heteroaralquila" é um subconjunto de "alquila" e refere-se

a um grupo alquila substituído por um grupo heteroarila, em que o ponto de ligação está na porção alquila.

[0051] O termo "ligação não saturada" refere-se a uma ligação dupla ou tripla.

[0052] O termo "Insaturado" ou "parcialmente insaturado" refere-se a uma porção que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla.

[0053] O termo "saturado" refere-se a uma porção que não contém uma ligação dupla ou tripla, isto é, a porção contém apenas ligações simples.

[0054] A afixação do sufixo "-eno" a um grupo indica que o grupo é uma porção divalente, por exemplo, alquileno é a porção divalente da alquila, alquenileno é a porção divalente de alquenila, alquinileno é a porção divalente de alquinila, heteroalquileno é a porção divalente de heteroalquila, heteroalquenileno é a porção divalente de heteroalquenila, heteroalquinileno é a porção divalente de heteroalquinila, carbociclileno é a porção divalente de carbociclila, heterociclileno é a porção divalente de heterociclila, arileno é a porção divalente de arila, heteroarileno é a porção divalente de heteroarila.

[0055] Um grupo é opcionalmente substituído, a menos que expressamente fornecido de outra forma. Em certas modalidades, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e grupos heteroarila são opcionalmente substituídos. "Opcionalmente substituído" se refere a um grupo que pode ser substituído ou não substituído (por exemplo, alquila "substituída" ou "não substituída", alquenila "substituída" ou "não substituída", alquinila "substituída" ou "não substituída", heteroalquila "substituída" ou "não substituída", heteroalquenila "substituída" ou "não substituída", heteroalquinila "substituída" ou "não substituída", carbociclila "substituída" ou "não substituída", heterociclila "substituída" ou "não substituída", arila "substituída" ou "não substituída" ou heteroarila "substituída"

ou "não substituída"). No geral, o termo "substituído" significa que pelo menos um hidrogênio presente em um grupo é substituído por um substituinte permitido, por exemplo, um substituinte que por substituição resulta em um composto estável, por exemplo, um composto que não sofre espontaneamente transformações, tais como por rearranjo, ciclização, eliminação, ou outra reação. Salvo indicação em contrário, um grupo "substituído" tem um substituinte em uma ou mais posições substituíveis do grupo, e quando mais que uma posição em qualquer estrutura é substituída, o substituinte é o mesmo ou diferente em cada posição. O termo "substituído" é contemplado para substituição com todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos, e inclui qualquer um dos substituintes aqui descritos que resulta na formação de um composto estável. A presente invenção contempla todas essas combinações para chegar a um composto estável. Para os fins desta divulgação, heteroátomos como o nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou qualquer substituinte adequado como descrito aqui que satisfazem as valências dos heteroátomos e resulta na formação de uma porção estável.

[0056] Exemplos de substituintes de átomos de carbono incluem, porém não estão limitados a, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$,

$-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,
 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$,
 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$,
 $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$,
 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$,
 $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} alquila, C_{1-10} perhaloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila,
hetero C_{1-10} alquila, hetero C_{2-10} alquenila, hetero C_{2-10} alquinila,
 C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C_{6-14} arila, e hetero-
arila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, he-
terooalquila, heterooalquenila, heterooalquinila, carbociclila, heterociclila,
arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4,
ou 5 grupos R^{dd} ; em que X^- é um contraíon;

[0057] ou dois hidrogênios geminais em um átomo de carbono são substituídos com o grupo $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, ou $=NOR^{cc}$;

[0058] cada caso de R^{aa} é, independentemente, selecionado dentre C_{1-10} alquila, C_{1-10} perhaloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, hetero C_{1-10} alquila, hetero C_{2-10} alquenila, hetero C_{2-10} alquinila, C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C_{6-14} arila, e heteroarila de 5 a 14 membros, ou dois grupos R^{aa} são unidos para formar a heterociclila de 3 a 14 membros ou anel de heteroarila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heterooalquila, heterooalquenila, heterooalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{dd} ;

[0059] cada caso de R^{bb} é, independentemente, selecionado dentre hidrogênio, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} alquila, C_{1-10} perhaloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, hetero C_{1-10}

$_{10}$ alquila, hetero C_{2-10} alquenila, hetero C_{2-10} alquinila, C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C_{6-14} arila, e heteroarila de 5 a 14 membros, ou dois grupos R^{bb} são unidos para formar um anel heterociclila de 3 a 14 membros ou de heteroarila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{dd} ; em que X^- é um contraíon;

[0060] cada caso de R^{cc} é, independentemente, selecionado dentre hidrogênio, C_{1-10} alquila, C_{1-10} perhaloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, hetero C_{1-10} alquila, hetero C_{2-10} alquenila, hetero C_{2-10} alquinila, C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C_{6-14} arila, e heteroarila de 5 a 14 membros, ou dois grupos R^{cc} são unidos para formar o anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou de heteroarila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{dd} ;

[0061] cada caso de R^{dd} é, independentemente, selecionado dentre halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perhaloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, hetero C_{1-6} alquila, hetero C_{2-6} alquenila, hetero C_{2-6} alquinila, C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 10 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 mem-

bros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{gg} , ou dois substituintes geminais R^{dd} podem ser unidos para formar $=O$ ou $=S$; em que X^- é um contraíon;

[0062] cada caso de R^{ee} é, independentemente, selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} perhaloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, hetero C_{1-6} alquila, hetero C_{2-6} alquenila, hetero C_{2-6} alquinila, C_{3-10} carbociclila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 10 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{gg} ;

[0063] cada caso de R^{ff} é, independentemente, selecionado dentre hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perhaloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, hetero C_{1-6} alquila, hetero C_{2-6} alquenila, hetero C_{2-6} alquinila, C_{3-10} carbociclila, heterociclila de 3 a 10 membros, C_{6-10} arila e heteroarila de 5 a 10 membros, ou dois grupos R^{ff} são unidos para formar um anel heterociclila de 3 a 10 membros ou heteroarila de 5 a 10 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{gg} ; e

[0064] cada caso de R^{gg} é, independentemente, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-ON(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $-N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $-N(C_{1-6}$ alquila) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ alquila) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ alquila) $+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ alquila)(C_{1-6} alquila), $-N(OH)(C_{1-6}$ alquila), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alquila, $-SS(C_{1-6}$ alquila), $-C(=O)(C_{1-6}$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ alquila), $-OC(=O)(C_{1-6}$ alquila), $-OCO_2(C_{1-6}$ alquila), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ alquila), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ alquila), $-N(C_{1-6}$ alquila) $C(=O)(C_{1-6}$ alquila), $-NHCO_2(C_{1-6}$ alquila), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$

alquila), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{SOC}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{Si}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$, $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$, $\text{C}_{1-6} \text{ perhaloalquila}$, $\text{C}_{2-6} \text{ alquenila}$, $\text{C}_{2-6} \text{ alquinila}$, hetero C_{1-6} alquila, hetero C_{2-6} alquenila, hetero C_{2-6} alquinila, C_{3-10} carbociclila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 10 membros, heteroarila de 5 a 10 membros; ou dois substituintes geminais R^{gg} podem ser unidos para formar $=\text{O}$ ou $=\text{S}$; em que X^- é um contraíon.

[0065] Exemplos de substituintes de átomos de carbono incluem, porém não estão limitados a, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, ou $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$.

[0066] O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), ou iodo (iodo, -I).

[0067] O termo "hidroxila" ou "hidróxi" se refere ao grupo $-\text{OH}$. O termo "hidroxila substituída" ou "hidroxila substituída", por extensão, se refere a um grupo hidroxila em que o átomo de oxigênio diretamente ligado à molécula origem é substituído por um grupo diferente do hi-

drogênio, e inclui grupos selecionados dentre $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, e $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$, em que X^- , R^{aa} , R^{bb} , e R^{cc} são como definidos aqui.

[0068] O termo "tiol" ou "tio" refere-se ao grupo $-SH$. O termo "tiol substituído" ou "tio substituído", por extensão, refere-se a um grupo tiol em que o átomo de enxofre diretamente ligado à molécula origem é substituída por um grupo diferente de hidrogênio, e inclui grupos selecionados a partir de $-SR^{aa}$, $-S=SR^{cc}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, e $-SC(=O)R^{aa}$, em que R^{aa} e R^{cc} são como definidos aqui.

[0069] O termo "amino" refere-se ao grupo $-NH_2$. O termo "amino substituído", por extensão, se refere a um amino monosubstituído, um amino dissustituído, ou um amino trissubstituído. Em certas modalidades, o "amino substituído" é um amino monossustituído ou um grupo amino dissustituído.

[0070] O termo "amino monossustituído" refere-se a um grupo amino em que o átomo de nitrogênio diretamente ligado à molécula origem é substituído por um hidrogênio e um grupo diferente de hidrogênio, e inclui grupos selecionados dentre $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHCO_2R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$, e $-NHP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, em que R^{aa} , R^{bb} e R^{cc} são como definidos aqui, e em que R^{bb} do grupo $-NH(R^{bb})$ não é hidrogênio.

[0071] O termo "amino dissustituído" se refere a um grupo amino em que o átomo de nitrogênio diretamente ligado à molécula origem é substituído por dois grupos diferentes do hidrogênio, e inclui grupos selecionados de $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, -

$\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, e $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, em que R^{aa} , R^{bb} , e R^{cc} são como aqui definidos, com a condição de que o átomo de nitrogênio diretamente ligado à molécula origem não seja substituído por hidrogênio.

[0072] O termo "amino trissubstituído" refere-se a um grupo amino em que o átomo de nitrogênio diretamente ligado à molécula origem é substituído por três grupos, e inclui grupos selecionados dentre $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ e $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, em que R^{bb} e X^- são como definidos aqui.

[0073] O termo "sulfonila" se refere a um grupo selecionado dentre $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, e $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, em que R^{aa} e R^{bb} são como definidos aqui.

[0074] O termo "sulfinila" se refere ao grupo $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, em que R^{aa} é como definido aqui.

[0075] O termo "carbonila" se refere um grupo em que o carbono diretamente ligado à molécula origem é sp^2 hibridizado, e é substituído por um átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, por exemplo, um grupo selecionado de cetonas ($-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$), ácidos carboxílicos ($-\text{CO}_2\text{H}$), aldeídos ($-\text{CHO}$), ésteres ($-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$), amidas ($-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$), e iminas ($-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$), em que R^{aa} e R^{bb} são como definidos aqui.

[0076] O termo "silila" se refere ao grupo $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, em que R^{aa} é como definido aqui.

[0077] O termo "oxo" se refere ao grupo $=\text{O}$, e o termo "tio-oxo" se refere ao grupo $=\text{S}$.

[0078] Átomos de nitrogênio podem ser substituídos ou não substituídos como a valência permitir, e incluem átomos de nitrogênio primário, secundário, terciário e quaternário. Exemplos de substituintes de átomos de nitrogênio incluem, porém não estão limitados a, hidrogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, -

SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ perhaloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, heteroC₁₋₁₀alquila, heteroC₂₋₁₀alquenila, heteroC₂₋₁₀alquinila, C₃₋₁₀ carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C₆₋₁₄ arila, e heteroarila de 5 a 14 membros, ou dois grupos R^{cc} ligados a um átomo N são unidos para formar um anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou heteroarila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{dd}, e em que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} e R^{dd} são como definidos acima.

[0079] Em certas modalidades, o substituinte presente no átomo de nitrogênio é um grupo de proteção de nitrogênio (também referido aqui como um "grupo protetor de amino"). Grupos protetores de nitrogênio incluem, porém não estão limitados a, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀ alquila (por exemplo, aralquila, heteroaralquila), C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, heteroC₁₋₁₀ alquila, heteroC₂₋₁₀ alquenila, heteroC₂₋₁₀ alquinila, C₃₋₁₀ carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C₆₋₁₄ arila, e grupos heteroarila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, carbociclila, heterociclila, aralquila, arila, e heteroarila é independentemente substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R^{dd}, e em que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} e R^{dd} são como aqui definidos. Os grupos protetores de nitrogênio são bem conhecidos na arte e incluem aqueles descritos em detalhes em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3^a edição, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aqui por referência.

[0080] Por exemplo, grupos protetores de nitrogênio, tais como grupos amida (por exemplo, $-C(=O)R^{aa}$) incluem, porém não estão limitados a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanina, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*'-ditiobenziloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenóxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenóxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivados de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida, e *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

[0081] Grupos protetores de nitrogênio tais como grupos carbamato (por exemplo, $-C(=O)OR^{aa}$) incluem, porém não estão limitados a, carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetila, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetila, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetra-hidrotioxantil)]metila (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacila (Fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetila (Teoc), carbamato de 2-feniletila (hZ), carbamato 1-(1-adamantil)-1-metiletila (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etila (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletila (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- e 4'-piridil)etila (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-díciclo-hexilcarboxamido)etila, carbamato de *t*-butila (BOC ou Boc), 1-carbamato de adamantila (Adoc), carbamato de vinila (Voc), carbamato de alila (Alloc), carbamato de 1-isopropilalila (Ipaoc), carbamato de cinamila (Coc), carbamato de 4-nitrocinaamila (Noc), carbamato de 8-quinolila, carbamato de *N*-hidroxipiperidinila,

carbamato de alquilditio, carbamato de benzila (Cbz), carbamato de *p*-metoxibenzila (Moz), carbamato de *p*-nitobenzila, carbamato de carbamato de *p*-bromobenzila, carbamato de *p*-clorobenzila, carbamato de 2,4-diclorobenzila, carbamato de 4-metilsulfinilbenzila (Msz), carbamato de 9-antrilmetila, carbamato de difenilmetila, carbamato de 2-metiltioetila, carbamato de 2-metilsulfonietila, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etila, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metila (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenila (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenila (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetila (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropila (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibenzila, carbamato de *p*-(dihidróxiboril)benzila, carbamato de 5-benzisoxazolilmetila, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetila (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenila, carbamato de 3,5-dimetoxibenzil, carbamato de *o*-nitrobenzila, carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metila, carbamato de *t*-amila, tiocarbamato de *S*-benzila, carbamato de *p*-cianobenzila, carbamato de ciclobutila, carbamato de ciclo-hexila, carbamato de ciclopentila, carbamato de ciclo-propilmetila, carbamato de *p*-deciloxibenzila, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinila, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)benzila, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propila, carbamato de 1,1-dimetilpropinila, carbamato de di(2-piridil)metila, carbamato de 2-furanilmetila, carbamato de 2-iodoetila, carbamato de isoborinla, carbamato de isobutila, carbamato de isonicotinila, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)benzila, carbamato de 1-metilciclobutila, carbamato de 1-metilciclo-hexila, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetila, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etila, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etila, carbamato de 1-metil-1-feniletila, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etila, carbamato de fenila, carbamato de *p*-(fenilazo)benzila, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenila, carbamato de 4-

(trimetilamônio)benzila, e carbamato de 2,4,6-trimetilbenzila.

[0082] Grupos protetores de nitrogênio, como grupos sulfonamida (por exemplo, $-S(=O)_2R^{aa}$) incluem, porém não estão limitados a, *p*-toluenosulfonamida (Ts), benzenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenosulfonamida (Mte), 4-metoxibenzenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetóxi-4-metilbenzenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenosulfonamida (DNMBS), benzilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, e fenacilsulfonamida.

[0083] Outros grupos protetores de nitrogênio incluem, porém não estão limitados a, derivado de fenotiazinil-(10)-acila, derivado de *N*'-*p*-toluenosulfonilaminoacila, derivado de *N*'-fenilaminotioacila, derivado de *N*-benzoilfenilalanila, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasucinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano aduto (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclo-hexan-2-ona 5-substituída, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclo-hexan-2-ona 5-substituída, 3,5-dinitro-4-piridona 1-substituída, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etóxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-l)amina, sais de amônio quaternário, *N*-benzilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*'-óxido *N*-2-picolilamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-benzilidenoamina, *N*-*p*

metoxibenzilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitol]metilenoamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno)amina, *N,N'*-isopropilidenodiamina, *N-p*-nitrobenzilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorossalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclo-hexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclo-hexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(penta-acilcromo- ou tungstênio)acil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinco, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquila, fosforamidato de dibenzila, fosforamidato de difenila, benzenossulfenamida, *o*-nitrobenzenossulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobenzenossulfenamida, pentaclorobenzenossulfenamida, 2-nitro-4-metoxibenzenossulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, e 3-nitropiridinessulfenamida (Npys).

[0084] Em certas modalidades, o presente substituinte em um átomo de oxigênio é um grupo de proteção de oxigênio (também referido aqui como um "grupo de proteção de hidroxila"). Grupos protetores de oxigênio incluem, porém não estão limitados a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, e $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, em que X^- , R^{aa} , R^{bb} , e R^{cc} são como definidos aqui. Os grupos protetores de oxigênio são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes no *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999, aqui incorporado por referência.

[0085] Exemplos de grupos protetores de oxigênio incluem, porém não estão limitados a, metila, metoximetila (MOM), metiltiometa (MTM), *t*-butiltiometa, (fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM), benzi-

loximetila (BOM), *p*-metoxibenziloximetila (PMBM), (4-metoxifenoxi)metila (*p*-AOM), guaiacolmetila (GUM), *t*-butoximetila, 4-penteniloximetila (POM), siloximetila, 2-metoxietoximetila (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetila, bis(2-cloroetoxi)metila, 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEMOR), tetra-hidropiranila (THP), 3-bromotetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, 1-metoxiciclo-hexila, 4-metoxitetra-hidropiranila (MTHP), 4-metoxitetra-hidrotiopiranila, 4-metoxitetra-hidrotiopiranila S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ila (CTMP), 1,4-dioxan-2-ila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofuranila, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octa-hidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-il, 1-etoxietila, 1-(2-cloroetoxi)etila, 1-metil-1-metoxietila, 1-metil-1-benziloxietila, 1-metil-1-benzilóxi-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsililetila, 2-(fenilselenil)etila, *t*-butila, alila, *p*-clorofenila, *p*-metoxifenila, 2,4-dinitrofenila, benzila (Bn), *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila, *p*-fenilbenzila, 2-picolila, 4-picolila, *N*-óxido de 3-metil-2-picolila, difenilmetila, *p,p'*-dinitrobenzidrida, 5-dibenzossuberila, trifenilmetila, α -naftildifenilmetila, *p*-metoxifenildifenilmetila, di(*p*-metoxifenil)fenilmetila, tri(*p*-metoxifenil)metila, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetila, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metila, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metila, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4''-dimetoxifenil)metila, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetila, 9-antrila, 9-(9-fenil)xantenila, 9-(9-fenil-10-oxo)antrila, 1,3-benzoditiolan-2-ila, S,S-dióxido benzisotiazolila, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetiltexilsilila, *t*-butildimetilsilila (TBDMS), *t*-butildifenilsilila (TBDPS), tribenzilsilila, tri-*p*-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsilila (TBMPS), formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, me-

toxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de metila, carbonato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), carbonato de etila, carbonato de 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etila (TMSEC), etil carbonato de 2-(fenilsulfonil) (Psec), etil carbonato de 2-(trifenilfosfônio) (Peoc), carbonato de isobutila, carbonato de vinila, carbonato de alila, carbonato de *t*-butila (BOC ou Boc), carbonato de *p*-nitrofenila, carbonato de benzila, carbonato de *p*-metoxibenzila, carbonato de 3,4-dimetoxibenzila, carbonato de *o*-nitrobenzila, carbonato de *p*-nitrobenzila, tiocarbonato de *S*-benzila, carbonato de 4-etóxi-1-naftila, ditiocarbonato de metila, 2-iodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenosulfonato, 2-(metiltiométóxi)etila, 4-(metiltiométóxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monossucinoato, (*E*)-2-metil-2-butenoato, *o*-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquila, *N*-fenilcarbamato de alquila, borato, dimetilfosfinotioila, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquila, sulfato, metanossulfonato (mesilato), benzilsulfonato, e tosilato (Ts).

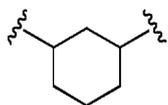
[0086] Em certas modalidades, o presente substituinte em um átomo de enxofre é um grupo de proteção de enxofre (também referido como um "grupo protetor tiol"). Grupos protetores de enxofre incluem, porém não estão limitados a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, e

$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, em que R^{aa} , R^{bb} , e R^{cc} são como definidos aqui; em que X^- é um contraíon. Grupos de proteção de enxofre são bem conhecidos na arte e aplicam aqueles descritos em detalhes em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aqui por referência.

[0087] Um "contraíon" ou "contraíon aniônico" é um grupo carregado negativamente associado a um grupo carregado positivamente para manter a neutralidade eletrônica. Um contraíon aniônico pode ser monovalente (isto é, incluindo uma carga negativa formal). Um contraíon aniônico também pode ser multivalente (isto é, incluindo mais que uma carga negativa formal), tal como divalente ou trivalente. Exemplos de contraíons incluem íons de haletos (por exemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , íons sulfonato (por exemplo, metanossulfonato, trifluorometanossulfonato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 10-cânfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfônico-5-sulfonato, etano-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, e íons carboxilato (por exemplo, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato, e os similares), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, e ânions carborano (por exemplo, $CB_{11}H_{12}^-$ ou $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Exemplos de contraíons que podem ser multivalentes incluem CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, ânions carboxilato (por exemplo, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato, e os similares), e carboranos.

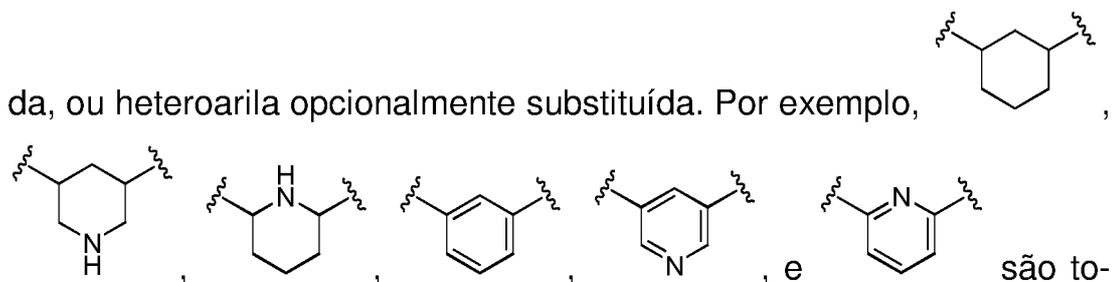
[0088] Uma "cadeia de hidrocarbonetos" refere-se a um grupo substituído ou não substituído divalente de alquila, alquenila ou alquini-la. Uma cadeia de hidrocarboneto inclui (1) uma ou mais cadeias de átomos de carbono imediatamente entre os dois radicais de cadeia de hidrocarboneto; (2) opcionalmente um ou mais átomos de hidrogênio

na(s) cadeia(s) de átomos de carbono; e (3) opcionalmente um ou mais substituintes ("substituintes não cadeia", que não são hidrogênio) na(s) cadeia(s) de átomos de carbono. Uma cadeia de átomos de carbono consiste em átomos de carbono consecutivamente conectados ("átomos de cadeia") e não incluem átomos de hidrogênio ou heteroátomos. No entanto, um substituinte não cadeia de uma cadeia de hidrocarboneto pode usar qualquer átomo, incluindo átomos de hidrogênio, átomos de carbono e heteroátomos. Por exemplo, cadeia de hidrocarboneto $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$ inclui um átomo de cadeia C^A , um átomo de hidrogênio em C^A , e substituinte não cadeia $-(C^B H_2 C^C H_3)$. O termo "cadeia de hidrocarbonetos C_x " em que x é um número inteiro positivo se refere a uma cadeia de hidrocarboneto que inclui um número x de átomo(s) de cadeia entre os dois radicais da cadeia de hidrocarboneto. Se houver mais que um valor possível de x , o menor valor possível de x será usado para a definição da cadeia de hidrocarbonetos. Por exemplo, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ é uma cadeia de hidrocarboneto C_1 , e



é uma cadeia de hidrocarboneto C_3 . Quando uma faixa de valores é usada, o significado da faixa é o descrito aqui. Por exemplo, uma cadeia de hidrocarboneto C_{3-10} se refere a uma cadeia de hidrocarboneto onde o número de átomos de cadeia da cadeia mais curta de átomos de carbono imediatamente entre os dois radicais da cadeia de hidrocarboneto é 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. Uma cadeia de hidrocarboneto pode estar saturada (por exemplo, $-(\text{CH}_2)_4-$). Uma cadeia de hidrocarboneto pode estar insaturada e incluem uma ou mais ligações $\text{C}=\text{C}$ e/ou $\text{C}\equiv\text{C}$ em qualquer lugar da cadeia de hidrocarbonetos. Por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, e $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ são exemplos de cadeia de hidrocarbonetos não substituídos e insaturados. Em certas modalidades, a cadeia de hidrocarboneto é não substituída (por exemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ou $-(\text{CH}_2)_4-$). Em certas modalidades, a ca-

deia de hidrocarboneto é substituída (por exemplo, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ e $-\text{CF}_2-$). Quaisquer dois substituintes na cadeia de hidrocarboneto podem ser unidos para formar um anel de carbociclila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Por exemplo,



certas modalidades, não estão no escopo das cadeias de hidrocarbonetos descritas aqui. Quando um átomo de cadeia de uma cadeia de hidrocarboneto C_x é substituído por um heteroátomo, o grupo resultante é referido como uma cadeia de hidrocarboneto C_x em que um átomo de cadeia é substituído por um heteroátomo, em oposição a uma cadeia de hidrocarboneto C_{x-1} . Por exemplo, é uma cadeia de hidrocarboneto C_3 em que um átomo de cadeia é substituído com um átomo de oxigênio.

[0089] Como usado aqui, um "grupo de saída" (LG) é um termo entendido na técnica que se refere a um fragmento molecular que parte com um par de elétrons na clivagem de ligação heterolítica, em que o fragmento molecular é uma molécula ânion ou neutra. Como aqui utilizado, um grupo de saída pode ser um átomo ou um grupo capaz de ser deslocado por um nucleófilo. Veja, por exemplo, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6^a ed. (501-502). Exemplos de grupos de saída incluem, porém não estão limitados a, halo (por exemplo, cloro, bromo, iodo) e grupos de hidroxila substituída ativada (por exemplo, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, -

OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, e -OP(=O)(NR^{bb})₂, em que R^{aa}, R^{bb}, e R^{cc} são como aqui definidos).

[0090] Um "contraíón" ou "contraíón aniônico" é um grupo carregado negativamente associado com um grupo carregado positivamente, a fim de manter a neutralidade eletrônica. Um contraíón aniônico pode ser monovalente (isto é, incluindo uma carga negativa formal). Um contraíón aniônico também pode ser multivalente (isto é, incluindo mais que uma carga negativa formal), tal como divalente ou trivalente. Exemplos de contraíóns incluem íons haleto (por exemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, íons sulfonato (por exemplo, metansulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, benzenosulfonato, sulfonato de 10-cânfora, naftaleno-2-sulfonato, ácido-5-sulfonato de naftaleno-1-sulfônico, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, e os similares), íons carboxilato (por exemplo, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato, e os similares), BF₄⁻, PF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻, B(C₆F₅)₄⁻, BPh₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, e ânions carborano (por exemplo, CB₁₁H₁₂⁻ ou (HCB₁₁Me₅Br₆)⁻). Exemplos de contraíóns que podem ser multivalentes incluem CO₃²⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, B₄O₇²⁻, SO₄²⁻, S₂O₃²⁻, ânions carboxilato (por exemplo, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato, e os similares), e carboranos.

[0091] O termo "sal farmacologicamente aceitável" se refere aos sais que são, dentro do escopo de um bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores, sem toxicidade, irritação, resposta alérgica, e os similares, e são proporcionais a uma relação benefício/risco razoável. Sais

farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, Berge *et al.* descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado aqui por referência. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos dessa descrição incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicas e orgânicas adequadas. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis são os sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos conhecidos na técnica, como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sais de valerato, e os similares. Sais derivados de bases apropriadas, metal alcalino, metal alcalino-terroso, amônio, e sais de $N^+(C_{1-4} \text{ alquila})_4^-$. Sais representativos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e outros similares. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, amônia não tóxica, amônia quaternária e cátions de amina formados usando-se contraíons tais como halogeneo, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila

inferior e sulfonato de arila. Em certas modalidades, um "sal farmacologicamente aceitável" é um "sal cosmeticamente aceitável".

[0092] O termo "solvato" refere-se a formas do composto, ou um sal do mesmo, que estão associadas a um solvente, geralmente por uma reação de solvólise. Essa associação física pode incluir ligações de hidrogênio. Solventes convencionais incluem água, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, dietil éter e outros similares. Os compostos aqui descritos podem ser preparados, por exemplo, na forma cristalina, e podem ser solvatados. Solvatos adequados incluem solvatos farmacologicamente aceitáveis e ainda incluem os solvatos estequiométricos e os não estequiométricos. Em certos casos, o solvato será capaz de isolar, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na estrutura cristalina de um sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos em fase de solução e isoláveis. Solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

[0093] O termo "hidrato" se refere a um composto que está associado com água. Normalmente, o número de moléculas de água contidas em um hidrato de um composto está em uma taxa definida para o número das moléculas do composto no hidrato. Portanto, um hidrato de um composto pode ser representado, por exemplo, pela fórmula geral $R \cdot x H_2O$, em que R é o composto, e x é um número maior que 0. Um determinado composto pode formar mais de um tipo de hidrato, incluindo, por exemplo, mono-hidratos (x é 1), hidratos mais baixos (x é um número maior que 0 e menor do que 1, por exemplo, hemi-hidratos ($R \cdot 0.5 H_2O$)), e poli-hidratos (x é um número maior do que 1, por exemplo, di-hidratos ($R \cdot 2 H_2O$) e hexa-hidratos ($R \cdot 6 H_2O$)).

[0094] O termo "tautômeros" ou "tautoméricos" refere-se a dois ou mais compostos interconvertíveis resultantes de pelo menos uma migração formal de um átomo de hidrogênio e de pelo menos uma alteração na valência (por exemplo, uma ligação simples para uma ligação

dupla, uma ligação tripla para uma ligação simples, ou vice-versa). A taxa exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. As tautomerizações (isto é, a reação que fornece um par tautomérico) podem ser catalisadas por ácido ou base. Exemplos de tautomerizações incluem tautomerizações de ceto para enol, amida para imida, lactam para lactim, enamina para imina, e enamina para tautomerizações (uma diferente enamina).

[0095] Também deve ser entendido que compostos que têm a mesma fórmula molecular, mas diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço, são denominados "isômeros". Isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros".

[0096] Estereoisômeros que não são imagens espelhadas são denominados "diastereômeros" e aqueles que são imagens espelhadas não sobreponíveis são denominados "enantiômeros". Quando um composto possui um centro assimétrico, por exemplo, é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciação R-e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira pela qual a molécula gira o plano da luz polarizada e designada como dextrorrotatória ou levorotatória (isto é, como (+) ou (-) - isômeros respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura do mesmo. Uma mistura contendo proporções iguais de enantiômeros é chamada de "mistura racêmica".

[0097] O termo "polimorfos" refere-se a uma forma cristalina de um composto (ou um sal, hidrato ou solvente do mesmo). Todos os polimorfos têm a mesma composição elementar. Diferentes formas cristalinas geralmente têm diferentes padrões de difração de raios X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, forma de

cristal, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. Solvente de recristalização, taxa de cristalização, temperatura de armazenamento e outros fatores podem causar uma forma de cristal a dominar. Vários polimorfos de um composto podem ser preparados por cristalização sob diferentes condições.

[0098] O termo "profármaco" refere-se a compostos que possuem grupos cliváveis e se tornam por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos descritos aqui, que são farmacologicamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, porém não estão limitados a, derivados de éster de colina e similares, ésteres de N-alquilmorfina e similares. Outros derivados dos compostos descritos aqui têm atividade em ambas as formas ácidas e derivadas de ácido, mas na forma sensível ao ácido geralmente oferecem vantagens de solubilidade, compatibilidade tecidual ou liberação retardada no organismo de mamíferos (ver, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Profármacos incluem derivados de ácidos bem conhecidos dos praticantes da técnica, tal como, por exemplo, ésteres preparados por reação do ácido original com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto ácido original com uma substituída ou não substituída amina, ou anidridos ácidos, ou anidridos mistos. Ésteres alifáticos ou aromáticos simples, amidas e anidridos derivados de grupos ácidos pendentos nos compostos descritos aqui são profármacos específicos. Em alguns casos, é desejável preparar profármacos do tipo éster duplo, como (acilóxi)alquil ésteres ou ((alcoxicarbonil)óxi)alquil ésteres. C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, aril, C₇-C₁₂ substituída aril, e C₇-C₁₂ arilalquil ésteres, dos compostos descritos aqui podem, ser preferidos.

[0099] O "peso molecular" de uma porção monovalente -R é calculado por subtração de 1 do peso molecular do composto R-H. O "peso molecular" de uma porção divalente -L- é calculado por subtração de 2

do peso molecular do composto H-L-H.

[00100] Os termos "composição" e "formulação" são usados de forma intercambiável.

[00101] Um "indivíduo" ao qual a administração é contemplada inclui, mas não está limitado a, seres humanos (isto é, um homem ou mulher de qualquer faixa etária, por exemplo, um indivíduo pediátrico (por exemplo, bebê, criança, adolescente) ou indivíduo adulto (por exemplo, adulto jovem, adulto de meia idade ou adulto sênior)) e/ou outros animais não humanos, por exemplo, mamíferos (por exemplo, primatas (por exemplo, macacos cinomolgos, macacos resus); mamíferos comercialmente relevantes, como gado, porcos, cavalos, ovelhas, cabras, gatos, e/ou cães) e aves (por exemplo, aves de importância comercial, como galinhas, patos, gansos e/ou perus). Em certas modalidades, o animal é um mamífero. O animal pode ser macho ou fêmea em qualquer estágio do desenvolvimento. O animal pode ser um animal transgênico ou animal geneticamente modificado. Em certas modalidades, o indivíduo é um animal não humano. Um "paciente" refere-se a um indivíduo humano em necessidade de tratamento de uma doença.

[00102] O termo "Tópico" refere-se à aplicação local dos compostos descritos aqui na superfície corporal de um animal humano ou não humano. Em certas modalidades, a superfície do corpo é a pele. Em certas modalidades, a pele está em uma parte do corpo. Em certas modalidades, a pele está no rosto. Em certas modalidades, a pele está no pescoço. Em certas modalidades, a pele está no tronco. Em certas modalidades, a pele está no peito. Em certas modalidades, a pele está nas costas. Em certas modalidades, a pele está nos braços. Em certas modalidades, a pele está nas pernas.

[00103] O termo "condição da pele" ou "doença de pele" refere-se a uma condição relacionada à pele. Exemplos de condições de pele ou

doenças da pele, porém não estão limitadas a, câncer de pele (por exemplo, câncer de pele não melanoma e melanoma, câncer de pele basocelular ou escamoso, carcinoma de células de Merkel, linfoma de pele ou sarcoma de Kaposi), prurido (coceira), psoríase, eczema, queimaduras ou dermatite.

[00104] O termo "administrar", "administrado" ou "administração" refere-se a implantar, absorver, ingerir, injetar, inalar ou introduzir de outra forma um composto descrito aqui, ou uma composição do mesmo, sobre um indivíduo.

[00105] Os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, atrasar o início ou inibir o progresso de uma doença descrita aqui. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sinais ou sintomas da doença. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início dos sintomas (por exemplo, à luz de um histórico de sintomas e/ou à luz da exposição a um patógeno). O tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para atrasar e/ou impedir a recorrência.

[00106] O termo "prevenir" refere-se a um tratamento profilático de um indivíduo que não está e não teve uma doença, mas está em risco de desenvolver a doença ou que teve uma doença, não tem a doença, mas está em risco de regressão da doença.

[00107] Os termos "condição", "doença" e "distúrbio" são usados de forma intercambiável.

[00108] Uma "quantidade eficaz" de um composto descrito aqui se refere a uma quantidade suficiente para provocar a resposta biológica desejada. Uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito pode variar dependendo de fatores como o ponto final biológico desejado, a farmacocinética do composto, a condição a ser tratada, o modo de administração, a idade e a saúde do indivíduo. Em certas modalida-

des, uma quantidade eficaz é uma quantidade terapêuticamente eficaz. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz é um tratamento profilático. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz é a quantidade de um composto aqui descrito em uma dose única. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz é a quantidade combinada de um composto descrito aqui em várias doses.

[00109] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto descrito aqui é uma quantidade suficiente para evitar uma condição, ou um ou mais sintomas associados à condição ou para impedir sua recorrência. A quantidade profilaticamente eficaz de um composto significa uma quantidade de um agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que proporcionou um benefício profilático na prevenção do câncer de pele. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a profilaxia geral ou melhora a eficácia profilática de outro agente profilático.

[00110] Uma "cinase" é um tipo de enzima que transfere grupos fosfato de moléculas doadoras de alta energia, como ATP, para substratos específicos, chamados fosforilação. As cinases fazem parte da família maior de fosfotransferases. Um dos maiores grupos de cinases são as proteínas cinases, que atuam e modificam a atividade de proteínas específicas. As cinases são usadas extensivamente para transmitir sinais e controlar processos complexos nas células. Várias outras cinases atuam em pequenas moléculas como lipídeos, carboidratos, aminoácidos e nucleotídeos, seja para sinalização ou para prepará-las para vias metabólicas. As cinases geralmente recebem o nome de seus substratos. Mais de 500 proteínas cinases diferentes foram identificadas em humanos. A cinase induzível por sal (SIK) é um exemplo de proteína cinase humana (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3).

[00111] O termo "cinase induzível por sal" ou "SIK" refere-se a uma subfamília de serina/treonina proteína cinase incluindo SIK1, SIK2 e

SIK3 que pertencem a uma família de proteína cinase ativada por AMP. Em certas modalidades, a SIK é SIK1. Em certas modalidades, a SIK é SIK2. Em certas modalidades, a SIK é SIK3.

[00112] O termo "inibição," "inibindo," "inibir," ou "inibidor" refere-se à capacidade de um composto para reduzir, retardar, interromper, e/ou prevenir a atividade de um processo particular biológico (por exemplo, atividade de cinase SIK) em uma célula em relação ao veículo.

[00113] Quando um composto, composição farmacêutica, método, uso ou kit é chamado de "seletivamente" ou "especificamente" modulando (por exemplo, aumentando ou inibindo) a atividade de uma primeira proteína cinase, o composto, composição farmacêutica, método, uso, ou kit modula a atividade da primeira proteína cinase (por exemplo, SIK) em maior extensão (por exemplo, não menos que 2 vezes, não menos que 5 vezes, não menos que 10 vezes, não menos que 30 vezes, não menos que 100 vezes, não menos que 1.000 vezes, ou não menos que 10.000 vezes) do que a atividade de uma segunda proteína cinase que é diferente da primeira proteína cinase.

[00114] O termo "câncer" refere-se a uma classe de doenças caracterizada pelo desenvolvimento de células anormais que se proliferam descontroladamente e têm a capacidade de se infiltrar e destruir tecidos corporais normais. Veja, por exemplo, *Stedman's Medical Dictionary*, 25a. Edição; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadélfia, 1990. Exemplos de câncer incluem, porém não estão limitados a, neuroma acústico; adenocarcinoma; câncer de glândula adrenal; câncer anal; angiossarcoma (por exemplo, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, hemangiossarcoma); câncer de apêndice; gamopatia monoclonal benigna; câncer biliar (por exemplo, colangiocarcinoma); câncer de bexiga; câncer de mama (por exemplo, adenocarcinoma da mama, carcinoma papilar da mama, câncer mamário, carcinoma medular da mama); câncer cerebral (por exemplo, meningioma, glioblastomas, gli-

oma (por exemplo, astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); câncer de brônquio; tumor carcinoide; câncer cervical (por exemplo, adenocarcinoma cervical); coriocarcinoma; cordoma; craniofaringioma; câncer colorretal (por exemplo, câncer de cólon, câncer retal, adenocarcinoma colorretal); câncer de tecido conjuntivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliossarcoma (por exemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiplo); câncer endometrial (por exemplo, câncer uterino, sarcoma uterino); câncer esofágico (por exemplo, adenocarcinoma do esôfago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; câncer ocular (por exemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; câncer da vesícula biliar; câncer gástrico (por exemplo, adenocarcinoma de estômago); tumor estromal gastrointestinal (GIST); câncer de célula germinativa; câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, carcinoma de cabeça e pescoço de célula escamosa, câncer oral (por exemplo, carcinoma de célula escamosa oral), câncer da garganta (por exemplo, câncer da laringe, câncer da faringe, câncer nasofaríngeo, câncer orofaríngeo)); cânceres hematopoiéticos (por exemplo, leucemia, tal como leucemia linfocítica aguda (ALL) (por exemplo, ALL de célula B, ALL de célula T), leucemia mielocítica aguda (AML) (por exemplo, AML de célula B, AML de célula T), leucemia mielocítica crônica (CML) (por exemplo, CML de célula B, CML de célula T), e leucemia linfocítica crônica (CLL) (por exemplo, CLL de célula B, CLL de célula T)); linfoma tal como linfoma de Hodgkin (HL) (por exemplo, HL de célula B, HL de célula T) e linfoma não Hodgkin (NHL) (por exemplo, NHL de célula B, tal como linfoma de célula grande difusa (DLCL) (por exemplo, linfoma de célula B grande difusa), linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico pequeno (CLL/SLL), linfoma de célula do manto (MCL), linfomas de célula B de zona marginal (por exemplo, linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (MALT), linfoma de célula B de zona mar-

ginal nodal, linfoma de célula B de zona marginal esplênico), linfoma de célula B mediastinal primário, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico (isto é, macroglobulinemia de Waldenström), leucemia de célula pilosa (HCL), linfoma de célula grande imunoblástica, linfoma linfoblástico B precursor e linfoma de sistema nervoso central (CNS) primário; e NHL de célula T tal como leucemia/linfoma linfoblástico T precursor, linfoma de célula T periférica (PTCL) (por exemplo, linfoma de célula T cutânea (CTCL) (por exemplo, fungoides de micose, síndrome Sezary), linfoma de célula T angioimunoblástica, linfoma de célula T exterminadora natural extranodal, linfoma de célula T tipo enteropatia, linfoma de célula T tipo paniculite subcutânea, e linfoma de célula grande anaplásica); uma mistura de uma ou mais leucemia/linfoma como descrito acima; e mieloma múltiplo (MM)), doença de cadeia pesada (por exemplo, doença de cadeia alfa, doença de cadeia gama doença, doença de cadeia mu); hemangioblastoma; câncer de hipofaringe; tumores miofibroblástico inflamatórios; amiloidose imunocítica; câncer de rim (por exemplo, nefroblastoma *a.k.a.* Tumor de Wilms, carcinoma de célula renal); câncer de fígado (por exemplo, câncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma broncogênico, câncer de pulmão de célula pequena (SCLC), câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), adenocarcinoma do pulmão); leiomiossarcoma (LMS); mastocitose (por exemplo, mastocitose sistêmica); câncer muscular; síndrome mielodisplásica (MDS); mesotelioma; distúrbio mieloproliferativo (MPD) (por exemplo, policitemia vera (PV), trombocitose essencial (ET), metaplasia mioeloides agnoscência (AMM) *a.k.a.* mielofibrose (MF), mielofibrose idiopática crônica, leucemia mielocítica crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), síndrome hipereosinofílica (HES)); neuroblastoma; neurofibroma (por exemplo, neurofibromatose (NF) tipo 1 ou tipo 2, schwannomatose); câncer neuroendócrino (por exemplo, tumor neu-

roendócrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteossarcoma (por exemplo, câncer ósseo); câncer de ovário (por exemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionário de ovário, adenocarcinoma de ovário); adenocarcinoma papilar; câncer pancreático (por exemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasma mucinoso papilar intraductal (IPMN), tumores de célula das Ilhotas); câncer penil (por exemplo, doença de Paget do pênis e escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (PNT); neoplasia de célula plasmática; síndromes paraneoplásicas; neoplasmas intraepiteliais; câncer da próstata (por exemplo, adenocarcinoma da próstata); câncer retal; rabdossarcoma; câncer de glândula salivar; câncer de pele (por exemplo, carcinoma de célula escamosa (SCC), ceratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de célula basal (BCC)); câncer de intestino delgado (por exemplo, câncer de apêndice); sarcoma de tecido mole (por exemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), lipossarcoma, tumor da bainha nervosa periférica maligno (MPNST), condrossarcoma, fibrossarcoma, mixossarcoma); sebaceous gland carcinoma de glândula sebácea; câncer de intestino delgado; carcinoma de glândula sebácea; sinovioma; cânceres testicular (por exemplo, seminoma, carcinoma embrionário testicular); e câncer da tireoide (por exemplo, carcinoma papilar da tireoide, carcinoma da tireoide papilar (PTC), câncer da tireoide medular); câncer uretral; câncer vaginal; e câncer vulvar (por exemplo, doença de Paget da vulva).

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[00115] A *Figura 1* mostra que a inibição de SIK por HG 9-91-01 promove a transcrição e pigmentação Mitf *in vitro*. O painel A mostra a expressão de mRNA de Mitf em relação ao mRNA de Rpl11 (gene ribossômico de controle) quantificado por QPCR em melanócitos humanos normais 3 horas após o tratamento com HG 9-91-01 ou controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) (n = 3, média ±

SD). O painel B mostra a expressão de mRNA de *Mitf* e o painel C mostra o gene dependente do *Mitf*, *TRPM1*, durante 24 horas após tratamento com 4 μ M de HG 9-91-01, em relação a expressão de mRNA de *Mitf* ou *TRPM1* de controle de veículo e *Rpl11* (70% de etanol; 30% de propileno glicol), respectivamente, em melanócitos humanos normais quantificados por QPCR ($n = 3$, média \pm SD). O painel D mostra péletes celulares de células de melanoma UACC257 após 3 dias de tratamento com controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) ou 4 μ M de inibidor de SIK HG 9-91-01 ($n = 3$). Para todos os gráficos, a significância estatística é relatada da seguinte forma: *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$.

[00116] A *Figura 2* mostra que o tratamento tópico com HG 9-91-01 causou um escurecimento robusto em camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$. O painel A mostra os camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$ e os camundongos $Tyr^{c/c};K14-Scf$ (albinos, que servem como controles negativos) antes do tratamento (Dia 0) e após 7 dias de tratamento (Dia 7) com 30 μ L de controle de veículo (Etanol a 70%; 30% de propileno glicol) ou HG 9-91-01 a 37,5 mM ($n = 4$). O painel B mostra medições de colorimetria refletiva (CIE L * eixo de cor branca-preta), e o painel D mostra a extração de melanina de camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$ e camundongos $Tyr^{c/c};K14-Scf$ descritos no painel A ($n = 4$, média \pm SD). Seções de pele manchadas de Fontana-Masson (eumelanina) (dois painéis superiores de C) e hematoxilina e eosina (dois painéis inferiores de C) de camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$ (ampliação de x400) são descritas no Painel A. Para todos os gráficos, a significância estatística é relatada da seguinte forma: **** $P < 0,0001$.

[00117] A *Figura 3* mostra que o escurecimento induzido pela aplicação tópica de inibidor de SIK HG 9-91-01 ("SIKi" marcado na Figura 3) em camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$ é progressivo e reversível. O painel A mostra os camundongos $MC1R^{e/e};K14-Scf$ e $Tyr^{c/c};K14-Scf$

após o tratamento com 30 uL de controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) ou HG 9-91-01 a 37,5 mM: antes do tratamento (Dia 0) e após 6 dias de tratamento (Dia 6), e 40 dias após o tratamento (Dia 46) (camundongo de veículo na foto do dia 46 é diferente da foto do dia 0 e dia 6). No painel A, para veículo de camundongos Tyr^{c/c};K14-Scf (albino): n = 3 (dia 0-10), n = 2 (dia 11-20); para HG 9-91-01 de camundongos Tyr^{c/c};K14-Scf: n = 3; para veículo de camundongo MC1R^{e/e};K14-Scf: n = 5 (dia 0-19), n = 4 (dia 24-34). No Painel A, para HG 9-91-01 de camundongos MC1R^{e/e};K14-Scf: n = 3 média ± SD. Os painéis B e C mostram medições de colorimetria refletivas (CIE L * eixo de cores branco-preto) de camundongos MC1R^{e/e};K14-Scf (painel B) e camundongos Tyr^{c/c};K14-Scf (painel C) descritas no painel A acima. Para todos os gráficos, a significância estatística é relatada da seguinte forma: * P <0,05, ** P <0,01, *** P <0,001, **** P <0,0001.

[00118] A *Figura 4* mostra que os inibidores de SIK de segunda geração (YKL 06-061 e YKL 06-062) são tão eficazes na indução da via de pigmentação quanto o HG 9-91-01. Os painéis A e B mostram a expressão de mRNA de Mitf em relação ao mRNA de Rpl11 quantificado por QPCR em melanócitos humanos normais, tratados com YKL 06-061 (Painel A) YKL 06-062 (Painel B) (n = 3, média ± SD). Os painéis C e D mostram a expressão de mRNA de Mitf (Painel C) e gene dependente de Mitf, TRPM1 (Painel D), em relação a expressão de mRNA de Mitf ou TRPM1 de tratamento de controle de veículo e Rpl11 (70% de etanol; 30% de propileno glicol), respectivamente, em melanócitos humanos normais tratados com 4 uM de inibidor de SIK quantificado por QPCR. Para todos os gráficos, a significância estatística é relatada da seguinte forma: * P <0,05, ** P <0,01, *** P <0,001, **** P <0,0001.

[00119] A *Figura 5* mostra que o tratamento de explantes de pele humana com 37,5 mM de inibidor de SIK induz a pigmentação. Os ex-

plantas de pele de mama humana foram tratados com aplicação passiva de controle de veículo (etanol a 70%; propileno glicol a 30%) ou 37,5 mM de inibidores de SIK YKL 06-061, YKL 06-062 ou HG 9-91-01 por 8 dias (10 uL; 1x / dia). O painel A mostra uma imagem tirada 2 dias após o final do tratamento (n = 3). O painel B mostra o manchamento de hematoxilina e eosina (painel inferior) e Fontana-masson (painel superior) (ampliação de x400) (painel B) da pele da mama descrito no painel A. Os explantes de pele da mama humana foram tratados com uma aplicação passiva do controle de veículo (70 % de etanol; 30% de propileno glicol) ou 37,5 mM de inibidores de SIK YKL 06-061, YKL 06-062, ou HG 9-91-01 por 5 dias (10 uL; 2x / dia). O painel C mostra uma imagem tirada 1 dia após o final do tratamento (n = 1). O painel D mostra explantes de pele de mama humana tratados com aplicação passiva de controle (etanol a 70%; propileno glicol a 30%) ou 37,5 mM de inibidores de SIK YKL 06-061, YKL 06-062 ou HG 9-91-01 por 6 dias (10 uL; 2x / dia). A imagem foi tirada 1 dia após o final do tratamento (n = 1). O painel E mostra os explantes de pele de mama humana tratados com aplicação mecânica de controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) ou 50 mM (50 uL por 1 dia; 1x / dia) ou 25 mM (50 ul por 3 dias; 3x / dia)) de HG 9-91-01 (n = 1). A imagem foi tirada 4 dias após o início do tratamento. O painel F mostra Fontana-masson (painel superior) e hematoxilina e eosina (painel inferior) e manchamento (ampliação de 400x) dos explantes de pele humana descritos no painel E.

[00120] A *Figura 6* mostra a caracterização de inibidores de SIK. O painel A mostra as estruturas de HG-9-91-01, YKL-06-061 e YKL-06-062 e sua IC_{50} bioquímica contra SIKs. O painel B mostra os perfis de seletividade do KinomeScan cinase para YKL-06-061. YKL-06-061 foi perfilado em uma concentração de 1 μ M contra um painel diversificado de 468 cinases pelo DiscoverX. Cinases que exibiram uma pontuação

de 1 ou abaixo (a pontuação é percentual em relação ao controle de DMSO. Números menores indicam ligação mais forte) são marcadas em círculos. O painel C mostra as IC₅₀ da cinase bioquímica dos hits de topo de YKL-06-061, como mostrado no painel B.

[00121] A *Figura 7* mostra que inibição de SIK por HG 9-91-01, YKL 06-061 e YKL 06-062 nas células de melanoma UACC62 e UACC257 induz a expressão de Mitf. O painel A mostra a expressão de mRNA de Mitf em relação ao mRNA de Rpl11 quantificado por QPCR em melanócitos, células de melanoma UACC62 (painéis A, C e E) e células de melanoma UACC257 (painéis B, D, e E) tratados com HG 9-91-01 (Painéis A e B), YKL 06-061 (Painéis C e D) ou YKL 06-062 (Painéis E e F) (n = 3, média ± SD). Os painéis G e H mostram a expressão de mRNA de Mitf (Painel G) e gene dependente de Mitf, TRPM1 (Painel H), em relação a expressão de mRNA de Mitf ou TRPM1 de tratamento de controle de veículo e Rpl11 (70% de etanol; 30% de propileno glicol), respectivamente, em melanócitos humanos normais tratados com 4 uM de inibidor de SIK quantificado por QPCR.

[00122] A *Figura 8* mostra camundongos MC1R^{e/e};K14-Scf (Painel A) e camundongos Tyr^{c/c};K14-Scf (Painel B) após tratamento com controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) ou 37,5 mM de HG 9-91-01 antes do tratamento (dia 0) e após 7 dias de tratamento (dia 7). O painel C mostra manchamento de fontana-masson (eumelanina) (painel superior) e hematoxilina e eosina (painel inferior) de camundongos Tyr^{c/c};K14-Scf (como descrito na Figura 2A) após tratamento com controle de veículo (70% de etanol; 30% de propileno glicol) ou 37,5 mM de HG 9-91-01 antes do tratamento (Dia 0) e após 7 dias de tratamento (Dia 7) (n = 4) (ampliação x630) (Painel C). O painel D mostra seções de pele manchadas com fontana-masson (eumelanina) (dois painéis esquerdos) de camundongos MC1R^{e/e};K14-Scf tratados 37,5 mM por 7 dias. A imagem é na margem da área tratada e

não tratada (ampliação x100) (Painel D). O painel E mostra manchamento de fontana-masson (eumelanina) (painéis à esquerda) e hematoxilina e eosina (painéis à direita) de camundongos MC1R^{e/e};K14-Scf e camundongos Albinos;K14-Scf com 6 dias de tratamento de controle de veículo (etanol a 70%; propileno glicol a 30%) ou 37,5 mM de HG 9-91-01 após 46 dias do início do tratamento (ampliação de 200x).

[00123] A *Figura 9* mostra a indução do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF) por compostos de inibidores de SIK exemplares em linhagens celulares de melanoma de camundongo e melanoma humano.

[00124] A *Figura 10* mostra um esquema do regime de tratamento de inibidor de SIK para os experimentos de pele na *Figura 11* e na *Figura 12*.

[00125] A *Figura 11* mostra o escurecimento da pele 9 dias após o tratamento com os compostos exemplares YKL-05-120, YKL-05-200-01, YKL-05-200-02, YKL-05-201-1, YKL-05-203-1, YKL-05-203-2, YKL-05-204-1, YKL-05-204-2, YKL-06-203-029, YKL-06-030, YKL-06-031, YKL-06-033, YKL-06-046, YKL-06-050, YKL-06-058, YKL-06-059, YKL-06-060, YKL-06-061, YKL-06-062, HG 9-91-01, HG 11-139-02, e HG 11-137-01, comparado com tratamento com DMSO. Tratamento de explantes de pele humana 9 dias após o início do tratamento com controle de veículo (DMSO) ou solução de inibidor de SIK a 10 mM para todos os compostos de inibidor de SIK, exceto HG 9-91-01, que foi aplicado em uma concentração de 37,5 mM. A pele foi tratada com aplicação passiva como mostrado no esquema da *Figura 10*: 1x / dia no primeiro dia e 2x / dia nos três dias seguintes, com intervalo de 2 dias e outro tratamento 2x / dia nos próximos três dias. Análises de imagem e colorímetro foram conduzidas 24 horas após o último tratamento.

[00126] A *Figura 12* mostra medições de colorimetria refletiva de

escurecimento de pele humana 9 dias após tratamento com os compostos exemplares sob as mesmas condições como para *Figura 11*, com os compostos exemplares YKL-05-120, YKL-05-200-01, YKL-05-200-02, YKL-05-201-1, YKL-05-203-1, YKL-05-203-2, YKL-05-204-1, YKL-05-204-2, YKL-06-203-029, YKL-06-030, YKL-06-031, YKL-06-033, YKL-06-046, YKL-06-050, YKL-06-058, YKL-06-059, YKL-06-060, YKL-06-061, YKL-06-062, HG 9-91-01, HG 11-139-02, e HG 11-137-01, comparado com tratamento com DMSO.

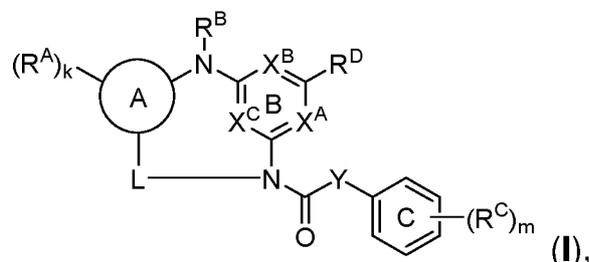
DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

[00127] Descritos aqui são compostos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), e (VII), e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos dos mesmos. Certos compostos descritos aqui são úteis em inibição da atividade de SIK cinase, e são úteis em aumentar pigmentação de pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos. Aumento na pigmentação de pele em um indivíduo pode reduzir o risco de desenvolver câncer de pele no indivíduo. São também fornecidas composições farmacêuticas e *kits* incluindo um composto descrito aqui. Em certas modalidades, compostos para uso neste pedido são os compostos descritos em Pedidos de Patente dos Estados Unidos, U.S.S.N. 14/385.077, depositado em 12 de setembro de 2014, U.S.S.N. 15/606.970, depositado em 26 de maio de 2017, U.S.S.N. 62/027.099, depositado em 21 de julho de 2014, U.S.S.N. 15/327.690, depositado em 20 de janeiro de 2017, U.S.S.N. 62/358.524, depositado em 5 de julho de 2016, U.S.S.N. 62/027.122, depositado em 21 de julho de 2014, U.S.S.N. 15/327.705, depositado em 20 de janeiro de 2017, cada dos quais é incorporado aqui por referência.

Compostos Úteis na Invenção

Compostos de Fórmula (I)

[00128] Em um aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (I):



[00129] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00130] o anel A é um anel fenila substituído ou não substituído ou um anel heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 6 membros, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

[00131] cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^{A1}, -N(R^{A1})₂, -SR^{A1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{A1})R^{A1}, -C(=NR^{A1})OR^{A1}, -C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂, -C(=O)R^{A1}, -C(=O)OR^{A1}, -C(=O)N(R^{A1})₂, -NO₂, -NR^{A1}C(=O)R^{A1}, -NR^{A1}C(=O)OR^{A1}, -NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂, -OC(=O)R^{A1}, -OC(=O)OR^{A1}, ou -OC(=O)N(R^{A1})₂, em que cada caso de R^{A1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo

de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos RA1 são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00132] k é 0, 1, 2, 3, ou 4;

[00133] L é uma cadeia C3-10 hidrocarboneto substituída ou não substituída, saturada ou insaturada, opcionalmente em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O-, -S-, -NR^N-, -N=, ou =N-, em que cada caso de R^N é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C1-6 alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00134] R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C1-6 alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00135] cada de X^A, X^B, e X^C é independentemente N ou CR^X, em que R^X é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^{X1}, -N(R^{X1})₂, -SR^{X1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{X1})R^{X1}, -C(=NR^{X1})OR^{X1}, -C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂, -C(=O)R^{X1}, -C(=O)OR^{X1}, -C(=O)N(R^{X1})₂, -NO₂, -NR^{X1}C(=O)R^{X1}, -NR^{X1}C(=O)OR^{X1}, -NR^{X1}C(=O)N(R^{X1})₂, -OC(=O)R^{X1}, -OC(=O)OR^{X1}, ou -OC(=O)N(R^{X1})₂, em que cada caso de R^{X1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de prote-

ção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos RX1 são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00136] Y é -O- ou -NR^Y-, em que R^Y é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C1-6 alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00137] ou quando Y for -NR^Y-, e X^A for CR^X, R^Y e R^X de X^A forem unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 7 membros que é fundido com o anel B;

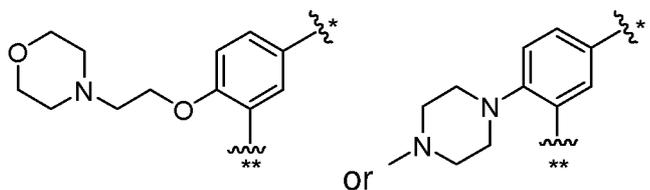
[00138] cada caso de R^C é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^{C1}, -N(R^{C1})₂, -SR^{C1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{C1})R^{C1}, -C(=NR^{C1})OR^{C1}, -C(=NR^{C1})N(R^{C1})₂, -C(=O)R^{C1}, -C(=O)OR^{C1}, -C(=O)N(R^{C1})₂, -NO₂, -NR^{C1}C(=O)R^{C1}, -NR^{C1}C(=O)OR^{C1}, -NR^{C1}C(=O)N(R^{C1})₂, -OC(=O)R^{C1}, -OC(=O)OR^{C1}, ou -OC(=O)N(R^{C1})₂, em que cada caso de R^{C1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos RC1 são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00139] m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

[00140] R^D é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{D1}$, $-N(R^{D1})_2$, $-SR^{D1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$, $-C(=O)R^{D1}$, $-C(=O)OR^{D1}$, $-C(=O)N(R^{D1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$, $-OC(=O)R^{D1}$, $-OC(=O)OR^{D1}$, ou $-OC(=O)N(R^{D1})_2$, em que cada caso de R^{D1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

[00141] Fórmula (I) inclui anel A que é não substituído (por exemplo, quando k for 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^A (por exemplo, quando k for 1, 2, 3, ou 4). Em certas modalidades, anel A é um anel fenila não substituído. Em certas modalidades, anel A é um anel fenila substituído. Em certas modalidades, anel A é um anel heteroarila de 5 membros, monocíclico, substituído ou não substituído (por exemplo, anel furanila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, ou isotiazolila), em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, anel A é pi-

razolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, anel A é um anel heteroarila de 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído (por exemplo, um anel piridila, pirazinila, pirimidinila, ou piridazinila), em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, anel A é piridinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, anel A é da fórmula:

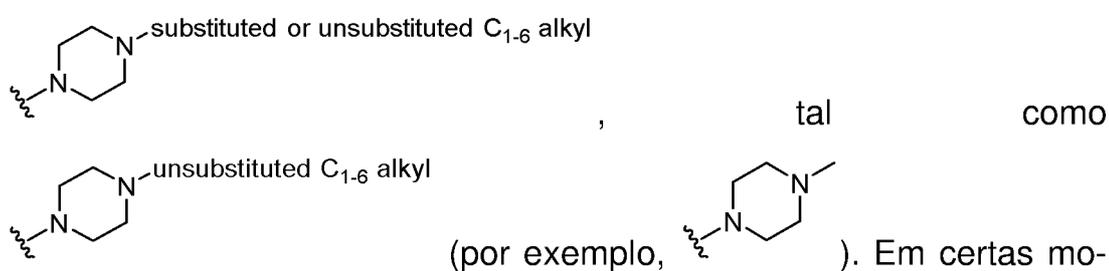


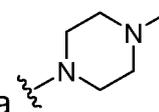
em que o radical marcado com "*" é diretamente ligado a N(R^B), e o radical marcado com "**" é diretamente ligado a L.

[00142] Na Fórmula (I), anel A pode incluir um ou mais substituintes R^A. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^A são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^A são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, todos os casos de R^A são C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -CH₃. Em certas modalidades, todos os casos de R^A são -CH₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A

é $-\text{CH}_2\text{F}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é $-\text{CHF}_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é $-\text{CF}_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A} é heterociclila substituída ou não substituída, monocíclica, de

3 a 7 membros, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é oxetanila substituída ou não substituída, tetra-hidrofuranila substituída ou não substituída, pirrolidinila substituída ou não substituída, tetra-hidropiranila substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é da fórmula:



dalidades, pelo menos um caso de R^A é da fórmula  . Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um

caso de R^A é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$, ou $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)R^{A1}$ ou $-C(=O)OR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$, ou $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso

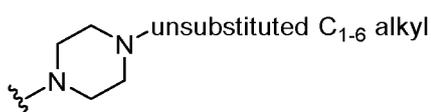
de R^{A1} é $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, ou $-OC(=O)N(R^{A1})_2$.

[00143] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é C1-6 alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que

consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila monocíclica de de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{A1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{A1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{A1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{A1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-

piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00144] Em certas modalidades, k é 0. Em certas modalidades, k é 1. Em certas modalidades, k é 2. Em certas modalidades, k é 3. Em certas modalidades, k é 4. Em certas modalidades, k é 1 e R^A é



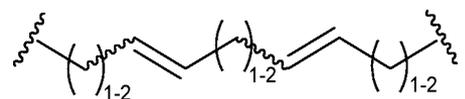
[00145] Fórmula (I) inclui ligante L divalente. L consiste em uma cadeia, e opcionalmente um ou mais átomos de hidrogênio e/ou um ou mais substituintes (por exemplo, =O) sobre a cadeia, onde quaisquer dois substituintes podem opcionalmente ser agrupados para formar um anel. Em certas modalidades, o peso molecular de L não é maior que cerca de 300 g/mol, não maior do que cerca de 200 g/mol, não maior do que cerca de 150 g/mol, não maior do que cerca de 100 g/mol, ou não maior do que 80 g/mol. Em certas modalidades, o peso molecular de L é entre 50 e 150 g/mol, inclusive. Em certas modalidades, L con-

siste em não mais que cerca de 70 átomos, não mais do que cerca de 50 átomos, não mais do que cerca de 30 átomos, não mais do que cerca de 20 átomos, ou não mais do que 15 átomos. Em certas modalidades, L consiste em entre 10 e 30 átomos, inclusive. Em certas modalidades, L não inclui ligações insaturadas na cadeia. Em certas modalidades, L consiste em uma ligação insaturada na cadeia. Em certas modalidades, L consiste em 2, 3, ou 4 ligações insaturadas na cadeia. Em certas modalidades, L é uma cadeia C₃₋₁₀ hidrocarboneto saturada ou insaturada, substituída ou não substituída (por exemplo, uma cadeia C₅₋₆ hidrocarboneto). Em certas modalidades, L é uma cadeia C₃₋₁₀ hidrocarboneto saturada ou insaturada, substituída ou não substituída (por exemplo, uma cadeia C₅₋₆ hidrocarboneto), em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -O-, -S-, -NR^N-, -N=, ou =N-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C₃₋₁₀ hidrocarboneto, saturada ou insaturada, substituída ou não substituída (por exemplo, uma cadeia C₅₋₆ hidrocarboneto), em que 2, 3, 4, ou 5 átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O-, -S-, -NR^N-, -N=, ou =N-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C₅₋₆ hidrocarboneto, substituída ou não substituída, saturada ou insaturada, em que um ou dois átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O-, -S-,

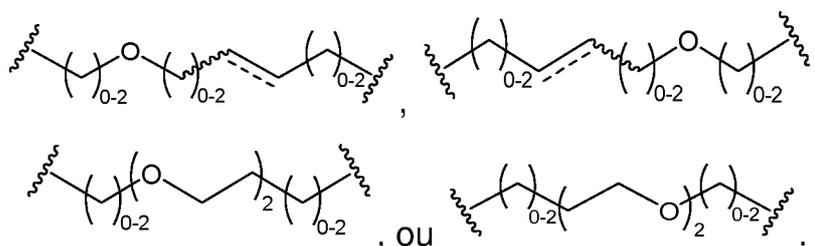
ou -NR^N-. Em certas modalidades, L é da fórmula:



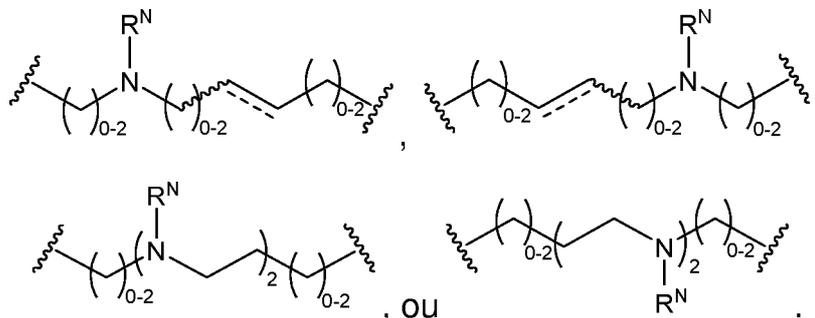
Em certas modalidades, L é da fórmula:



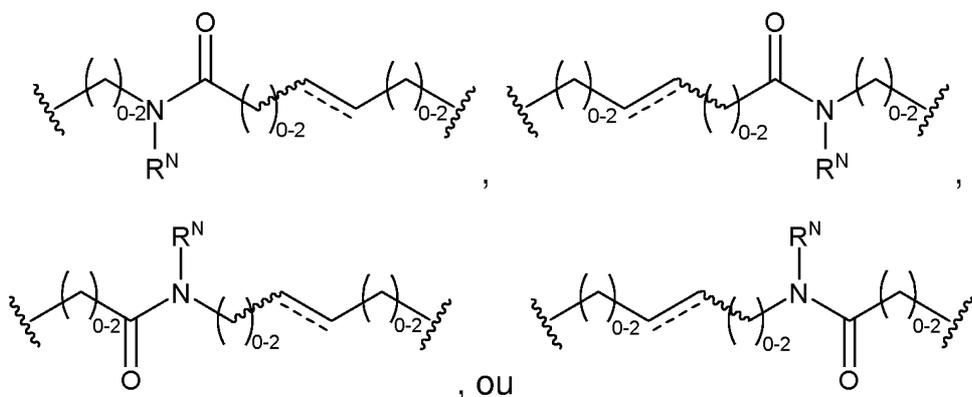
Em certas modalidades, L é da fórmula:



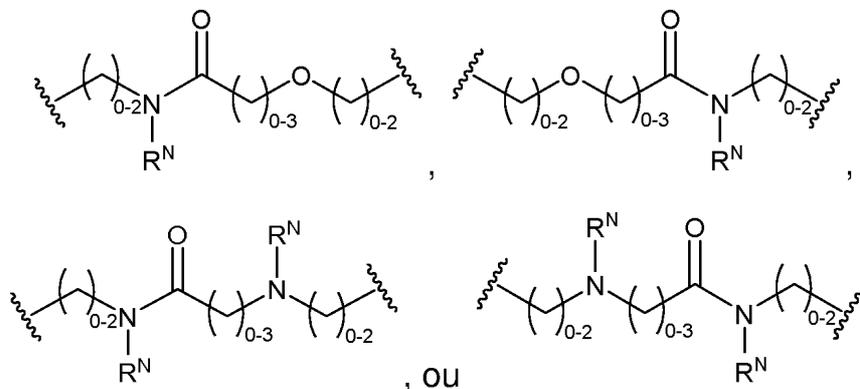
[00146] Em certas modalidades, L é da fórmula:



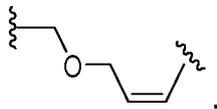
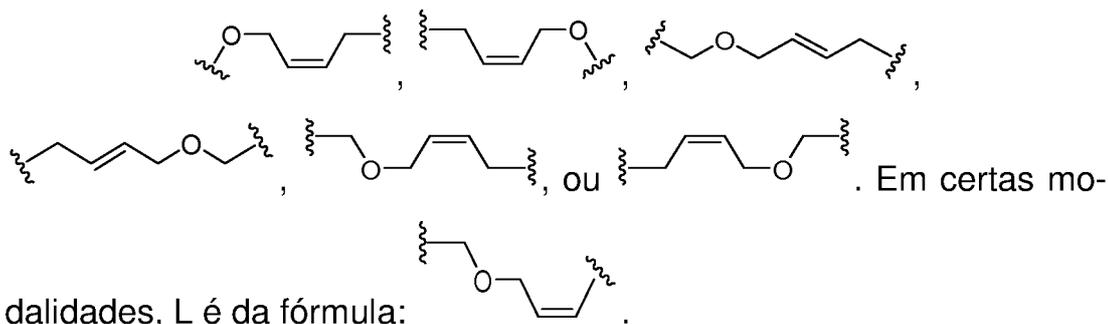
[00147] Em certas modalidades, L é da fórmula:

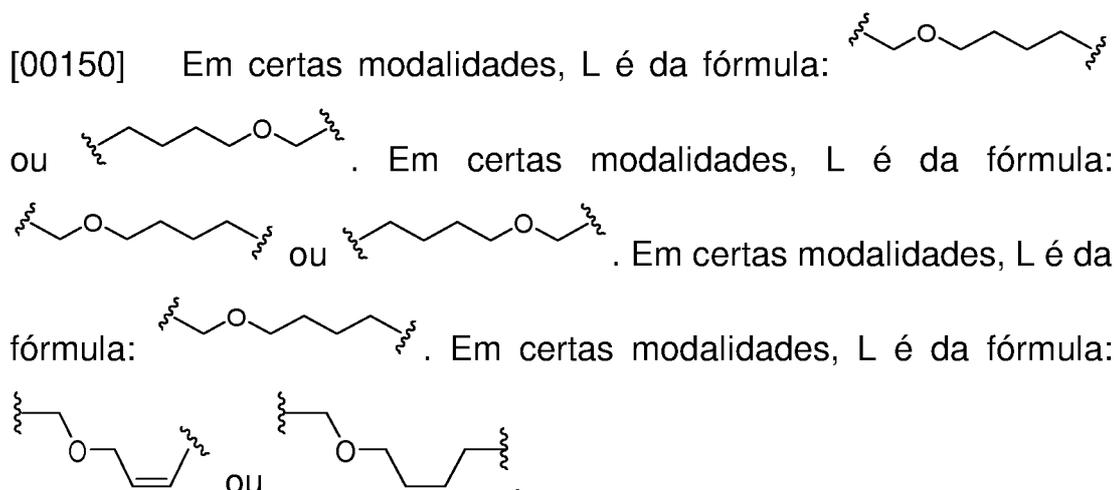


[00148] Em certas modalidades, L é da fórmula:



[00149] Em certas modalidades, L é da fórmula:





[00151] Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^N são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^N são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é H. Em certas modalidades, cada caso de R^N é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, cada caso de R^N é independentemente C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é metila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é -CH₂F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é -CHF₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é -CF₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é um grupo

de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^N é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

[00152] Fórmula (I) inclui substituinte R^B sobre um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^B é H. Em certas modalidades, R^B é acila substituída. Em certas modalidades, R^B é acila não substituída. Em certas modalidades, R^B é acetila. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^B é metila não substituída. Em certas modalidades, R^B é metila substituída. Em certas modalidades, R^B é $-CH_2F$. Em certas modalidades, R^B é $-CHF_2$. Em certas modalidades, R^B é $-CF_3$. Em certas modalidades, R^B é etila. Em certas modalidades, R^B é propila. Em certas modalidades, R^B é butila. Em certas modalidades, R^B é pentila. Em certas modalidades, R^B é hexila. Em certas modalidades, R^B é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^B é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

[00153] Fórmula (I) inclui anel B que inclui porções X^A , X^B , e X^C no sistema de anel. Em certas modalidades, X^A é CR^X , e cada de X^B e X^C é N. Em certas modalidades, X^A é CH, e cada de X^B e X^C é N. Em certas modalidades, X^B é CR^X , e cada de X^A e X^C é N. Em certas modalidades, X^B é CH, e cada de X^A e X^C é N. Em certas modalidades, X^C é CR^X , e cada de X^A e X^B é N. Em certas modalidades, X^C é CH, e cada de X^A e X^B é N. Em certas modalidades, X^A é N, e cada de X^B e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^A é N, e cada de X^B e X^C é CH. Em certas modalidades, X^B é N, e cada de X^A e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^B é N, e cada de X^A e X^C é CH. Em certas modalidades, X^C é N, e cada de X^A e X^B é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^C é N, e cada de

X^A e X^B é CH. Em certas modalidades, cada de X^A , X^B , e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, cada de X^A , X^B , e X^C é CH.

[00154] Em certas modalidades, quando X^A , X^B , ou X^C for CR^X , R^X é H. Em certas modalidades, R^X é halogênio. Em certas modalidades, R^X é F. Em certas modalidades, R^X é Cl. Em certas modalidades, R^X é Br. Em certas modalidades, R^X é I (iodo). Em certas modalidades, R^X é alquila substituída. Em certas modalidades, R^X é alquila não substituída. Em certas modalidades, R^X é C1-6 alquila não substituída. Em certas modalidades, R^X é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, R^X é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^X é -CH₃. Em certas modalidades, R^X é metila substituída. Em certas modalidades, R^X é -CH₂F. Em certas modalidades, R^X é -CHF₂. Em certas modalidades, R^X é -CF₃. Em certas modalidades, R^X é etila. Em certas modalidades, R^X é propila. Em certas modalidades, R^X é butila. Em certas modalidades, R^X é pentila. Em certas modalidades, R^X é hexila. Em certas modalidades, R^X é alquenila substituída. Em certas modalidades, R^X é alquenila não substituída. Em certas modalidades, R^X é alquinila substituída. Em certas modalidades, R^X é alquinila não substituída. Em certas modalidades, R^X é carbociclila substituída. Em certas modalidades, R^X é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, R^X é carbociclila saturada. Em certas modalidades, R^X é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, R^X é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, R^X é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^X é heterociclila substituída. Em certas modalidades, R^X é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, R^X é heterociclila saturada. Em certas modalidades, R^X é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, R^X é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consis-

te em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^X é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, R^X é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^X é arila substituída. Em certas modalidades, R^X é arila não substituída. Em certas modalidades, R^X é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, R^X é fenila substituída. Em certas modalidades, R^X é fenila não substituída. Em certas modalidades, R^X é heteroarila substituída. Em certas modalidades, R^X é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, R^X é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^X é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, R^X é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, R^X é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, R^X é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, R^X é $-OR^{X1}$. Em certas modalidades, R^X é $-OH$. Em certas modalidades, R^X é $-O$ (C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^X é $-OMe$. Em certas modalidades, R^X é $-OEt$. Em certas modalidades, R^X é $-OPr$. Em certas modalidades, R^X é $-OBu$. Em certas modalidades, R^X é $-OBn$. Em certas modalidades, R^X é $-OPh$. Em certas modalidades, R^X é $-SR^{X1}$. Em certas modalidades, R^X é $-SH$. Em certas modalidades, R^X é $-SMe$. Em certas modalidades, R^X é $-N(R^{X1})_2$. Em certas modalidades, R^X é $-NH_2$. Em certas modalidades, R^X é $-NHMe$. Em certas modalidades, R^X é $-NMe_2$. Em certas modalidades, R^X é $-CN$. Em certas modalidades, R^X é $-SCN$. Em certas modalidades, R^X é $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, ou $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$. Em certas modalidades, R^X é $-C(=O)R^{X1}$ ou $-C(=O)OR^{X1}$. Em certas modalidades, R^X é $-C(=O)N(R^{X1})_2$. Em certas modalidades, R^X é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em cer-

tas modalidades, R^X é $-\text{NO}_2$. Em certas modalidades, R^X é $-\text{NR}^{X1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{X1}$, $-\text{NR}^{X1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{X1}$, ou $-\text{NR}^{X1}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{X1})_2$. Em certas modalidades, R^X é $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{X1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{X1}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{X1})_2$.

[00155] Em certas modalidades, R^{X1} é H. Em certas modalidades, R^{X1} é acila substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é acila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é acetila. Em certas modalidades, R^{X1} é alquila substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é C1-6 alquila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é metila. Em certas modalidades, R^{X1} é etila. Em certas modalidades, R^{X1} é propila. Em certas modalidades, R^{X1} é butila. Em certas modalidades, R^{X1} é pentila. Em certas modalidades, R^{X1} é hexila. Em certas modalidades, R^{X1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, R^{X1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, R^{X1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^{X1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, R^{X1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, R^{X1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^{X1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^{X1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, R^{X1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, R^{X1} é fenila substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, R^{X1} é hete-

roarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{X1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^{X1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, R^{X1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, R^{X1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, R^{X1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{X1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{X1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{X1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{X1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{X1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas

modalidades, dois casos de R^{X1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00156] Fórmula (I) inclui porção divalente Y. Em certas modalidades, Y é -O-. Em certas modalidades, Y é -NR^Y-. Em certas modalidades, Y é -NH-. Em certas modalidades, Y é -NR^Y-; X^A é CR^X; e R^Y e R^X de X^A são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 7 membros que é fundido com o anel B, opcionalmente em que existem 2 ou 3 átomos de nitrogênio, 0 ou 1 átomo de oxigênio, e 0 ou 1 átomo de enxofre, no sistema de anel heterocíclico, monocíclico. O anel heterocíclico, monocíclico formado por juntar R^Y e R^X de X^A é fundido com anel B para formar um anel de 9 a 11 membros, bicíclico, substituído ou não substituído. Em certas modalidades, Y é -NR^Y-; X^A é CR^X; e R^Y e R^X de X^A são unidos para formar um anel heterocíclico de 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído que é fundido com o anel B.

[00157] Em certas modalidades, quando Y for -NR^Y-, R^Y é H. Em certas modalidades, R^Y é acila substituída. Em certas modalidades, R^Y é acila não substituída. Em certas modalidades, R^Y é acetila. Em certas modalidades, R^Y é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, R^Y é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, R^Y é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^Y é metila não substituída. Em certas modalidades, R^Y é metila substituída. Em certas modalidades, R^Y é -CH₂F. Em certas modalidades, R^Y é -CHF₂. Em certas modalidades, R^Y é -CF₃. Em certas modalidades, R^Y é etila. Em certas modalidades, R^Y é propila. Em certas modalidades, R^Y é butila. Em certas modalidades, R^Y é pentila. Em certas modalidades, R^Y é hexila. Em certas modalidades, R^Y é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^Y

é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

[00158] Na Fórmula (I), anel B inclui substituinte R^D. Em certas modalidades, R^D é H. Em certas modalidades, R^D é halogênio. Em certas modalidades, R^D é F. Em certas modalidades, R^D é Cl. Em certas modalidades, R^D é Br. Em certas modalidades, R^D é I (iodo). Em certas modalidades, R^D é alquila substituída. Em certas modalidades, R^D é alquila não substituída. Em certas modalidades, R^D é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, R^D é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, R^D é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^D é -CH₃. Em certas modalidades, R^D é metila substituída. Em certas modalidades, R^D é -CH₂F. Em certas modalidades, R^D é -CHF₂. Em certas modalidades, R^D é -CF₃. Em certas modalidades, R^D é etila. Em certas modalidades, R^D é propila. Em certas modalidades, R^D é butila. Em certas modalidades, R^D é pentila. Em certas modalidades, R^D é hexila. Em certas modalidades, R^D é alquenila substituída. Em certas modalidades, R^D é alquenila não substituída. Em certas modalidades, R^D é alquinila substituída. Em certas modalidades, R^D é alquinila não substituída. Em certas modalidades, R^D é carbociclila substituída. Em certas modalidades, R^D é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, R^D é carbociclila saturada. Em certas modalidades, R^D é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, R^D é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, R^D é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^D é heterociclila substituída. Em certas modalidades, R^D é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, R^D é heterociclila saturada. Em certas modalidades, R^D é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, R^D é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^D é heterociclila monocíclica. Em certas modali-

dades, R^D é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^D é arila substituída. Em certas modalidades, R^D é arila não substituída. Em certas modalidades, R^D é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, R^D é fenila substituída. Em certas modalidades, R^D é fenila não substituída. Em certas modalidades, R^D é heteroarila substituída. Em certas modalidades, R^D é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, R^D é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^D é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, R^D é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, R^D é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, R^D é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, R^D é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, R^D é $-OR^{D1}$. Em certas modalidades, R^D é $-OH$. Em certas modalidades, R^D é $-O$ (C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^D é $-OMe$. Em certas modalidades, R^D é $-OEt$. Em certas modalidades, R^D é $-OPr$. Em certas modalidades, R^D é $-OBu$. Em certas modalidades, R^D é $-OBn$. Em certas modalidades, R^D é $-OPh$. Em certas modalidades, R^D é $-SR^{D1}$. Em certas modalidades, R^D é $-SH$. Em certas modalidades, R^D é $-SMe$. Em certas modalidades, R^D é $-N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, R^D é $-NH_2$. Em certas modalidades, R^D é $-NHMe$. Em certas modalidades, R^D é $-NMe_2$. Em certas modalidades, R^D é $-CN$. Em certas modalidades, R^D é $-SCN$. Em certas modalidades, R^D é $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, ou $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, R^D é $-C(=O)R^{D1}$ ou $-C(=O)OR^{D1}$. Em certas modalidades, R^D é $-C(=O)N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, R^D é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, R^D

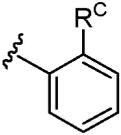
é $-\text{NO}_2$. Em certas modalidades, R^{D} é $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$, $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}1}$, ou $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$. Em certas modalidades, R^{D} é $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}1}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$.

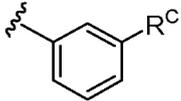
[00159] Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é H. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é acila substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é acila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é acetila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquila substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é C1-6 alquila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é metila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é etila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é propila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é butila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é pentila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é hexila. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquenila substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquenila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquinila substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é alquinila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é carbociclila saturada. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é heterociclila saturada. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é arila monocíclica. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é fenila substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é fenila não substituída. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é arila bicíclica. Em certas modalidades, $\text{R}^{\text{D}1}$ é hete-

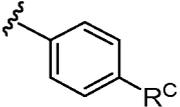
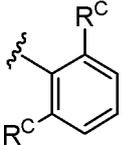
roarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{D1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^{D1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, R^{D1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, R^{D1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, R^{D1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{D1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{D1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{D1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{D1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{D1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas

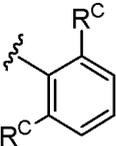
modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

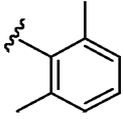
[00160] Fórmula (I) inclui anel C que é não substituído (por exemplo, quando m é 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^C (por exemplo, quando m é 1, 2, 3, 4, ou 5). Em certas modalidades,

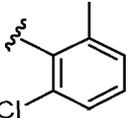
anel C é da fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da

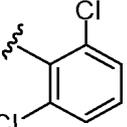
fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da fórmula:

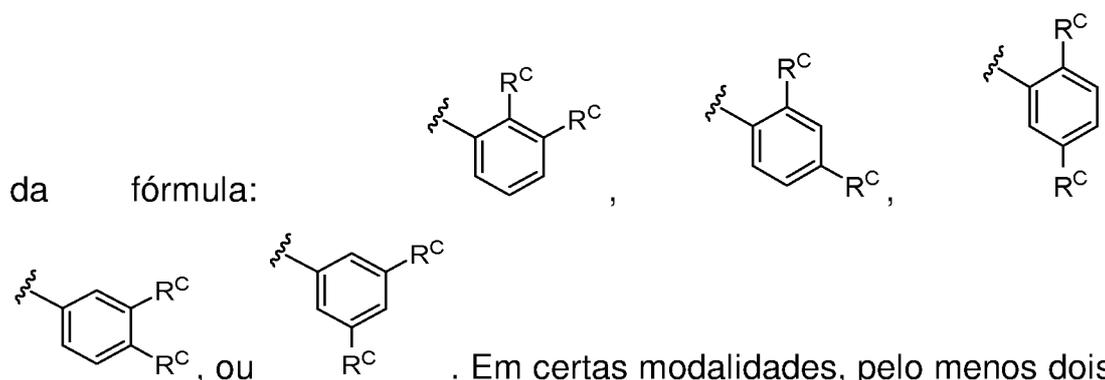
. Em certas modalidades, anel C é da fórmula: .

Em certas modalidades, anel C é da fórmula: , em que cada caso de R^C é independentemente C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

Em certas modalidades, anel C é da fórmula: . Em cer-

tas modalidades, anel C é da fórmula: . Em certas modalida-

des, anel C é da fórmula: . Em certas modalidades, anel C é



. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^C são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^C são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, todos os casos de R^C são C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é -CH₃. Em certas modalidades, todos os casos de R^C são -CH₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é -CH₂F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é -CHF₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é -CF₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é hexila. Em certas modalidades, cada caso de R^C é independentemente halogênio (por

exemplo, Cl) ou C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquila não substituída (por exemplo, Me)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C

é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OR^{C1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-O$ (C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-SR^{C1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-N(R^{C1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo me-

nos um caso de R^C é $-C(=NR^{C1})R^{C1}$, $-C(=NR^{C1})OR^{C1}$, ou $-C(=NR^{C1})N(R^{C1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-C(=O)R^{C1}$ ou $-C(=O)OR^{C1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-C(=O)N(R^{C1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-NR^{C1}C(=O)R^{C1}$, $-NR^{C1}C(=O)OR^{C1}$, ou $-NR^{C1}C(=O)N(R^{C1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^C é $-OC(=O)R^{C1}$, $-OC(=O)OR^{C1}$, ou $-OC(=O)N(R^{C1})_2$.

[00161] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é C1-6 alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é carbociclila in-

saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{C1} é Bn, Boc,

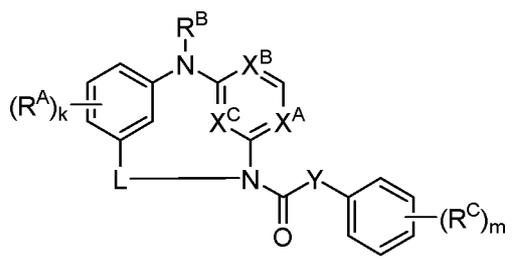
Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{C1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{C1} é silyla, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{C1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{C1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{C1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00162] Em certas modalidades, m é 0. Em certas modalidades, m é 1. Em certas modalidades, m é 2. Em certas modalidades, m é 3. Em certas modalidades, m é 4. Em certas modalidades, m é 5.

[00163] Em certas modalidades, m é 2; e cada caso de R^C é halogênio (por exemplo, Cl). Em certas modalidades, m é 2; e cada caso de R^C é C1-6 alquila substituída ou não substituída. Em certas modali-

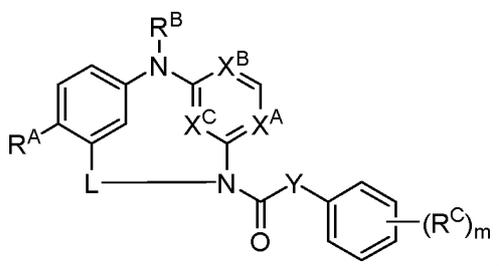
dades, m é 2; e cada caso de R^C é metila. Em certas modalidades, m é 2; e cada caso de R^C é independentemente halogênio (por exemplo, Cl) ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila não substituída (por exemplo, Me)).

[00164] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



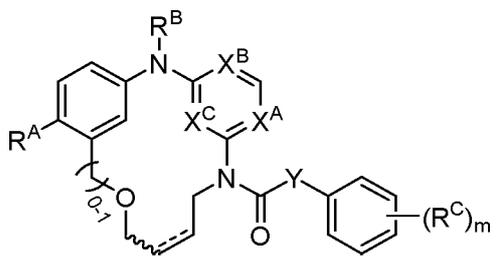
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00165] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



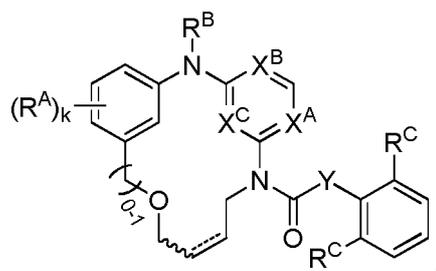
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00166] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



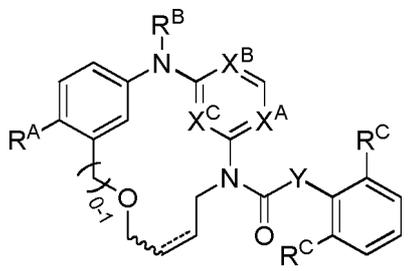
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00167] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



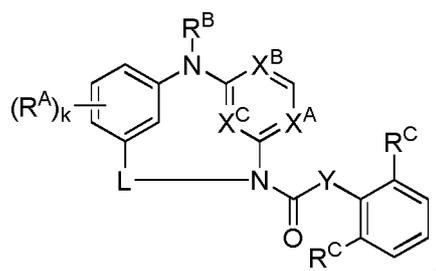
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00168] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



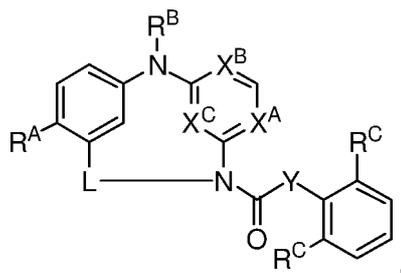
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00169] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



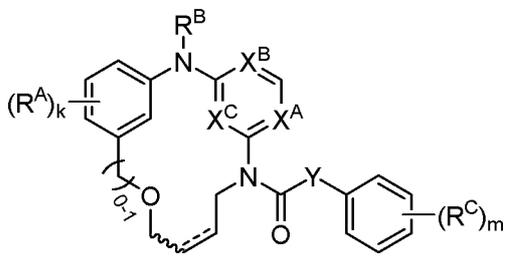
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00170] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



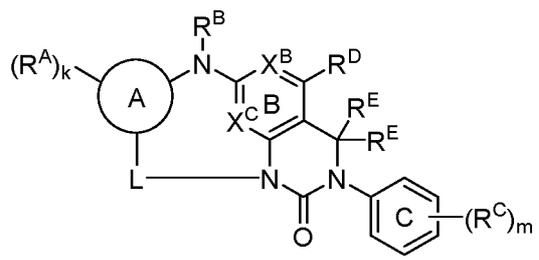
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00171] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

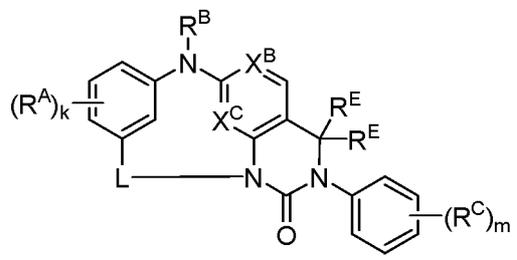
[00172] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-

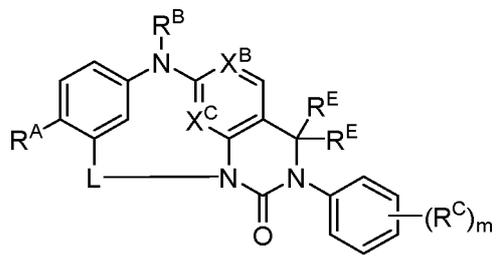
crystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo, em que cada caso de R^E é independentemente hidrogênio, halogênio, ou C1-6 alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, os dois casos de R^E são os mesmos. Em certas modalidades, os dois casos de R^E não são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é hidrogênio. Em certas modalidades, cada caso de R^E é hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é C1-6 alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é Me. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é metila substituída (por exemplo, -CF₃ ou Bn), Et, etila substituída (por exemplo, perfluoroetila), Pr, propila substituída (por exemplo, perfluoropropila), Bu, ou butila substituída (por exemplo, perfluorobutila).

[00173] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



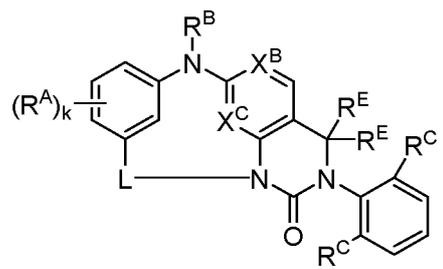
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00174] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



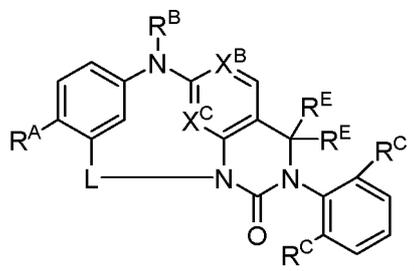
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00175] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



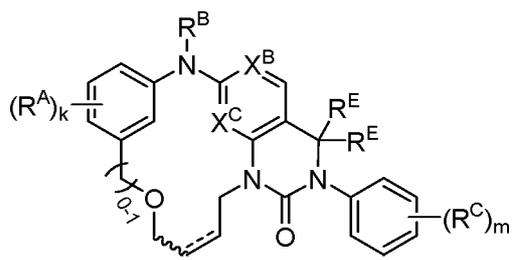
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00176] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

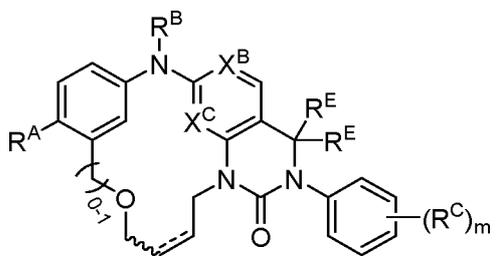
[00177] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-

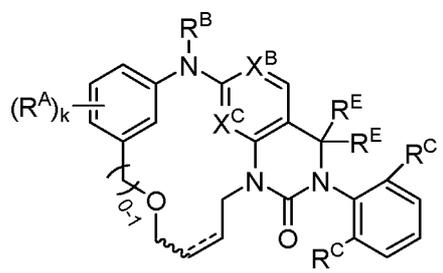
crystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00178] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



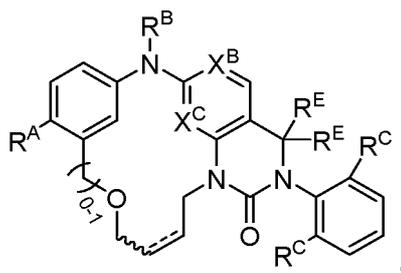
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00179] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

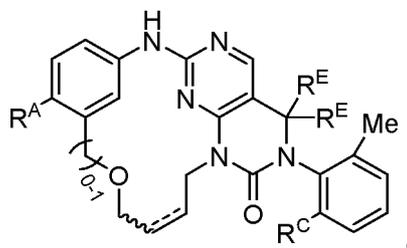
[00180] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado,

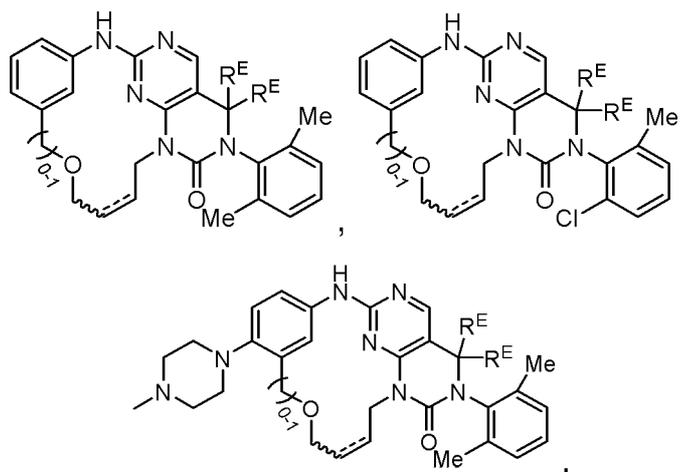
ou profármaco do mesmo.

[00181] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



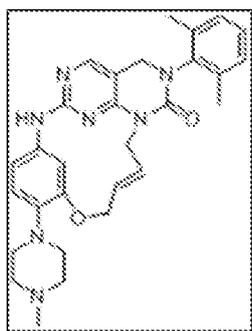
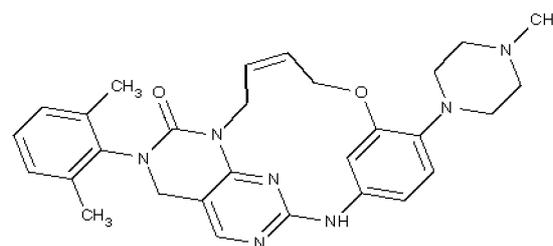
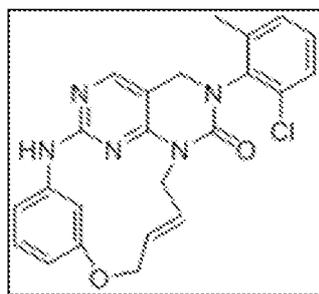
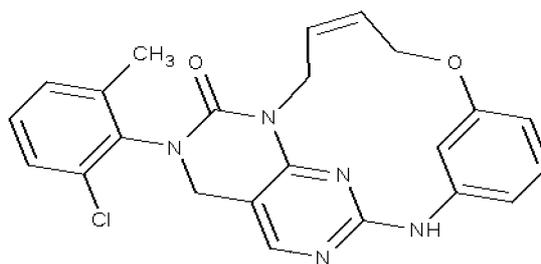
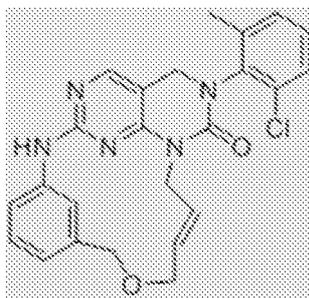
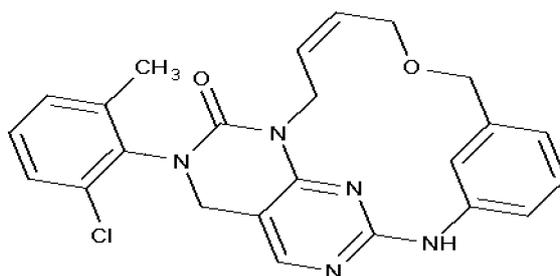
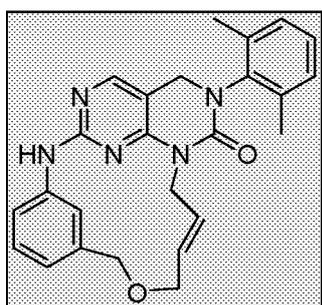
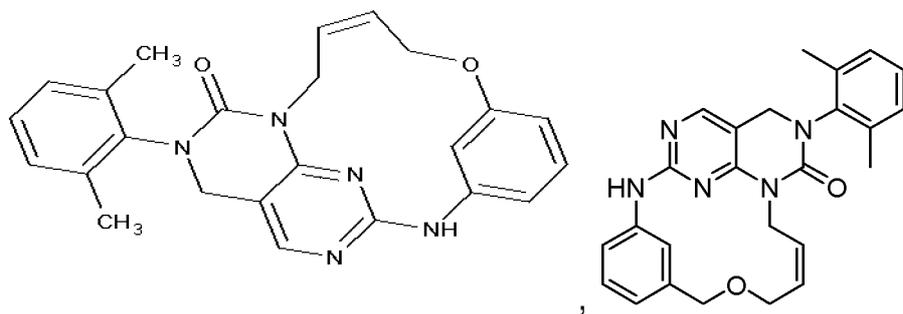
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00182] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



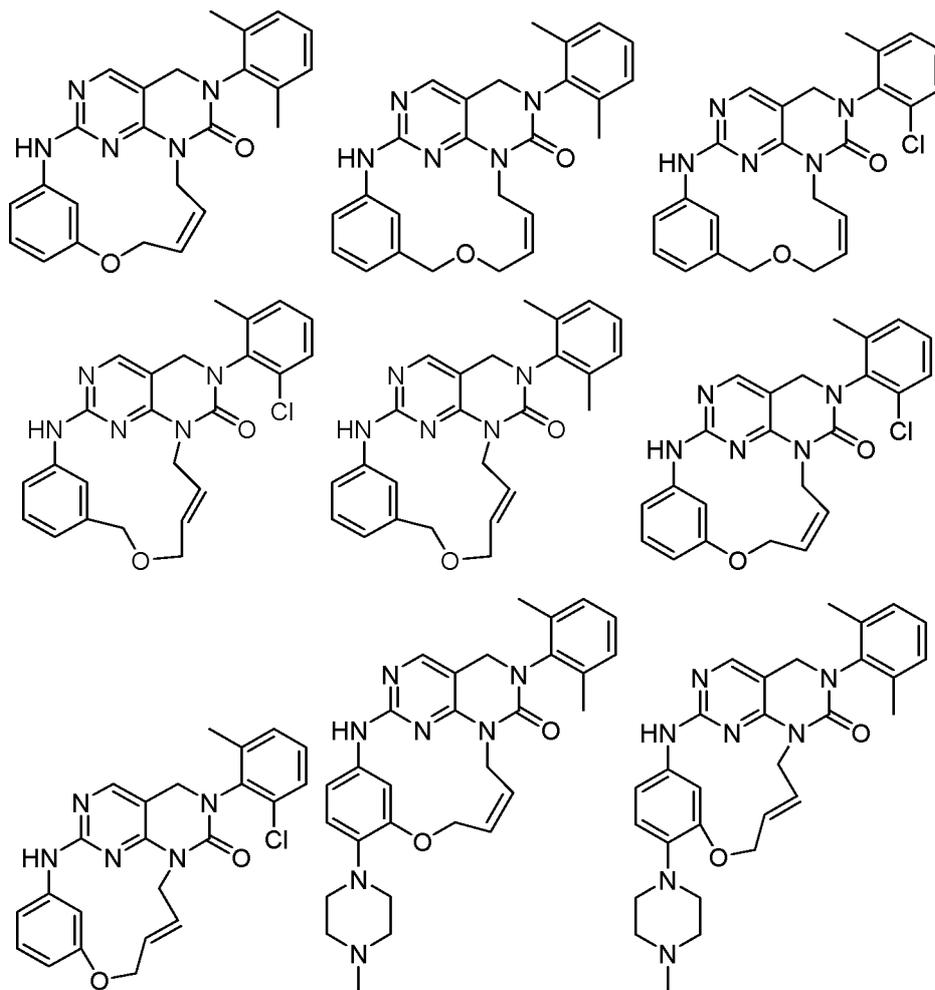
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00183] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



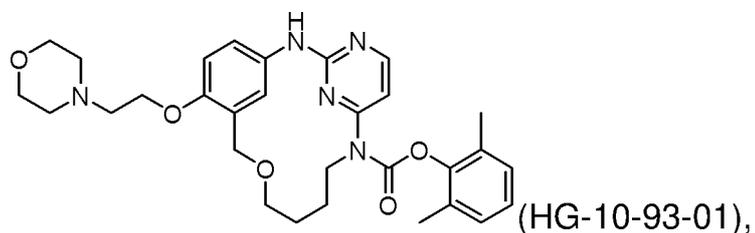
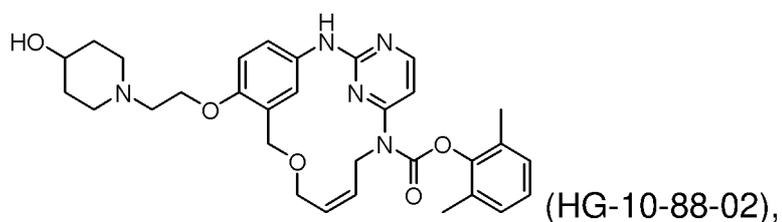
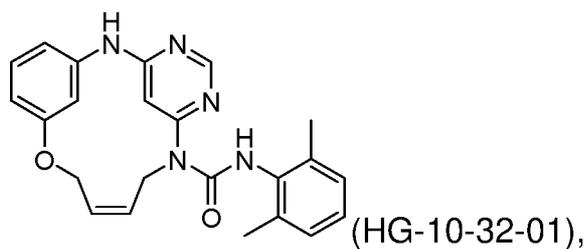
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00184] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



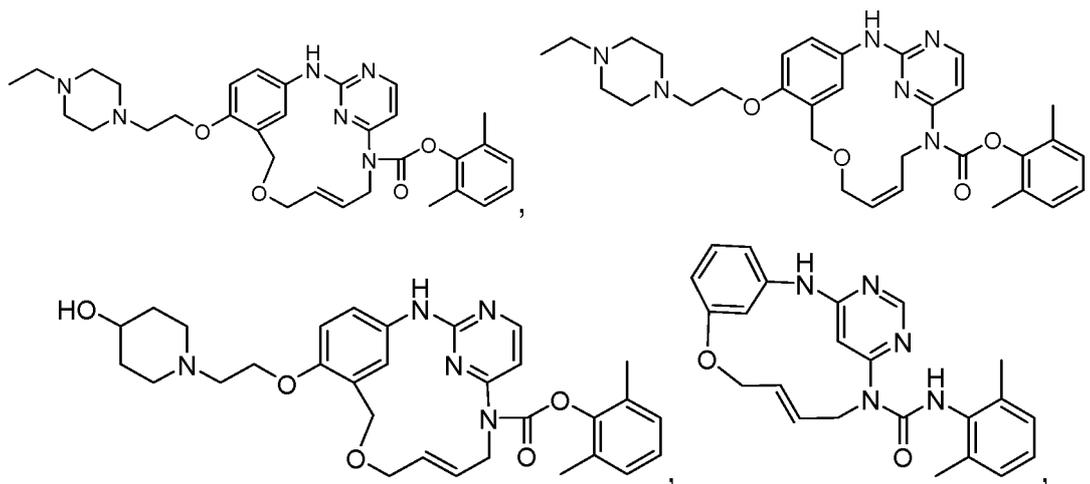
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

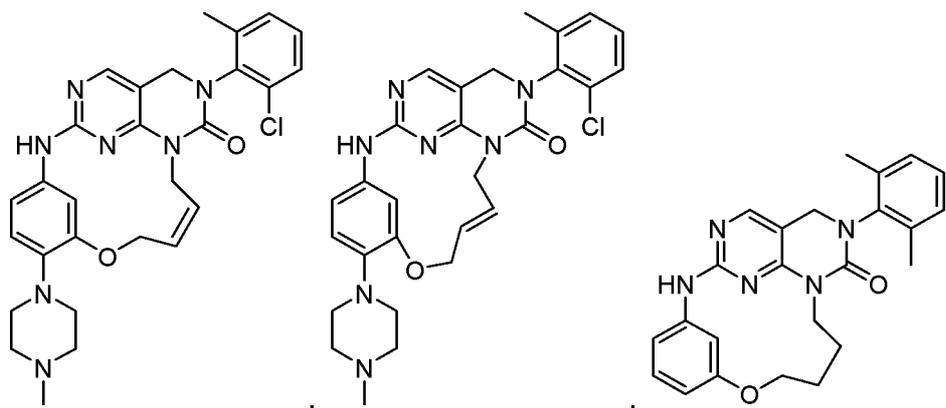
[00185] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00186] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) útil na presente invenção é da fórmula:

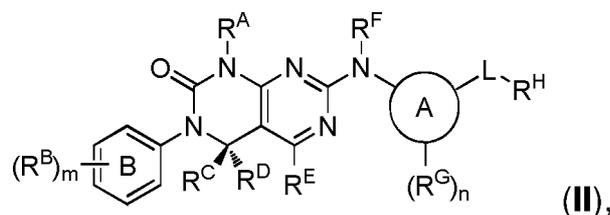




ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (II)

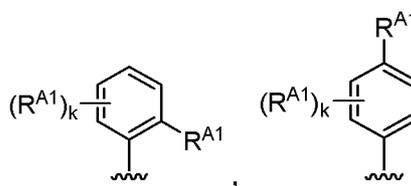
[00187] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (II):



[00188] e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo,

[00189] em que:

[00190] R^A é alquenila substituída ou não substituída, alquinila



substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou heterociclila substituída ou não substituída;

[00191] cada caso de R^{A1} é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou

não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^b)₂;

[00192] cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^a são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00193] cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, C1-6 alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^b são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00194] k é 0, 1, 2, 3, ou 4;

[00195] cada caso de R^B é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$;

[00196] m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

[00197] R^c é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00198] R^d é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00199] R^e é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00200] R^f é hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00201] anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

[00202] cada caso de R^g é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{SR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$;

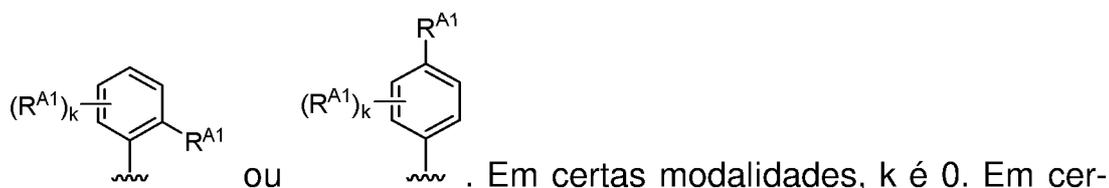
[00203] n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

[00204] L é uma ligação ou uma cadeia C_{1-6} hidrocarboneto substituída ou não substituída, opcionalmente em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^b-$, $-\text{N}=\text{}$, ou $=\text{N}-$; and

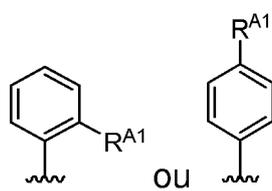
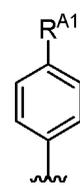
[00205] R^h é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, heterociclila

substituída ou não substituída, -OH, ou -N(R^c)₂, em que cada caso de R^c é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

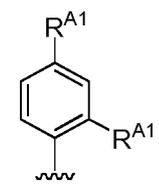
[00206] Fórmula (II) inclui substituinte R^A. Em certas modalidades, R^A é alquenila substituída. Em certas modalidades, R^A é alquenila não substituída. Em certas modalidades, R^A é alquinila substituída. Em certas modalidades, R^A é alquinila não substituída. Em certas modalidades, R^A é fenila substituída. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:

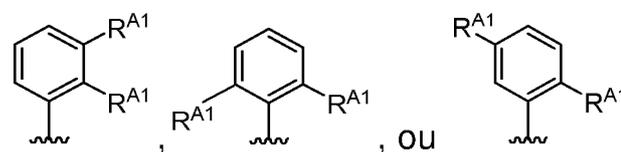
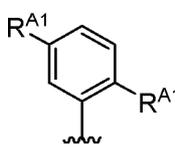


tas modalidades, R^A é da fórmula:

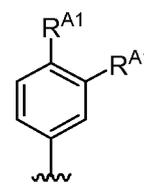
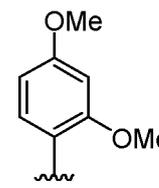

 ou
 
 . Em certas mo-

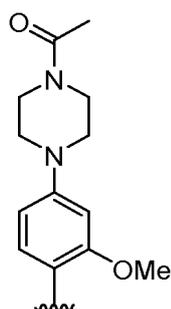
dalidades, k é 1. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:


 ,


 , ou
 
 . Em certas modalidades, R^A é

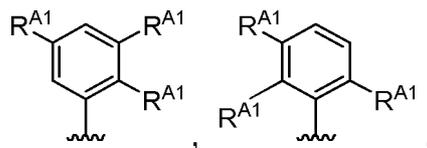
da fórmula:

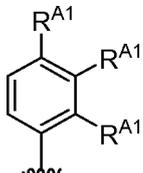
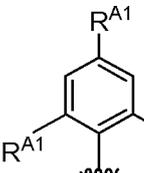
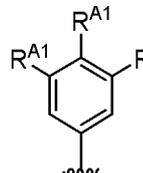
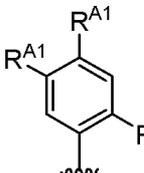

 . Em certas modalidades, R^A é
 
 . Em

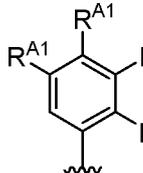
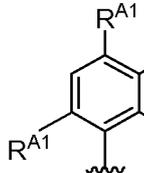
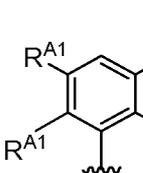


certas modalidades, R^A é  . Em certas modalidades, k é 2.

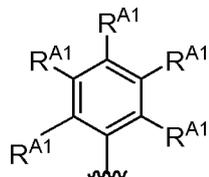
Em certas modalidades, R^A é da fórmula:



 ,  ,  , ou  . Em certas modalidades, k é 3. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:

 ,  , ou  . Em certas modalidades,

k é 4. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:



[00207] Em certas modalidades, quando R^A for fenila substituída, R^A inclui um ou mais substituintes R^{A1} . Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um R^{A1} é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquenila subs-

tituída ou não substituída (por exemplo, C₂₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C₂₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbocíclica substituída ou não substituída (por exemplo, carbocíclica monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída compreendendo zero, uma ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterocíclica substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é oxetanila substituída ou não substituída, tetra-hidrofurânila substituída ou não substituída, pirrolidinila substituída ou não substituída, tetra-hidropiranila substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é benzila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de

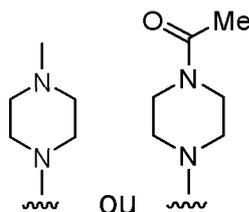
anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é $-OR^a$ (por exemplo, $-OH$ ou $-OMe$). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$.

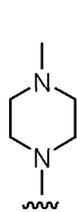
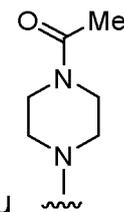
[00208] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é halogênio (por exemplo, F , Cl , Br , ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{2-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{2-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída compreendendo zero, uma ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é arila substituída ou não substituída (por exemplo, ari-

la de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é benzila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre.

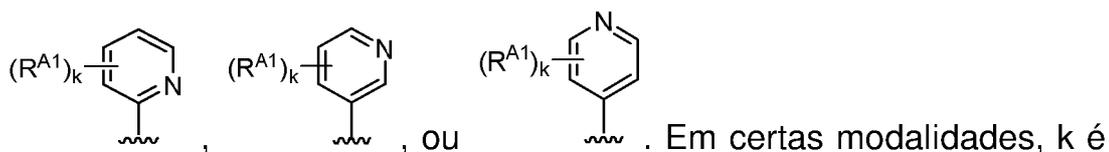
[00209] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^b é hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^b é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^b é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, benzila (Bn), carbonato de t-butila (BOC ou Boc), carbamato de benzila (Cbz), carbonato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou p-toluenossulfonamida (Ts)). Em certas modalidades, dois casos de R^b são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em

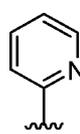
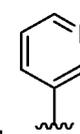
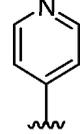
que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, dois casos de R^b são tomados juntos com seus átomos de intervenção para formar piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, dois casos de R^b são tomados juntos com

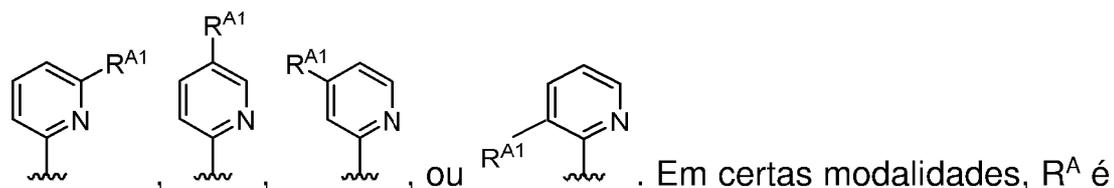


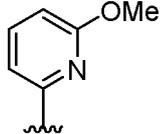
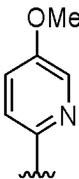
seus átomos de intervenção para formar  ou .

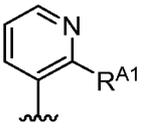
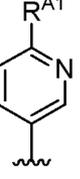
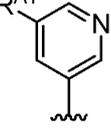
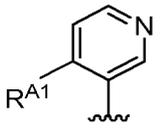
[00210] Em certas modalidades, R^A é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre (por exemplo, furanila, tiofenila, piridinila, ou pirimidinila, *etc.*) Em certas modalidades, R^A é furanila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é tiofenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é piridinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:

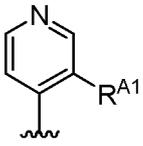
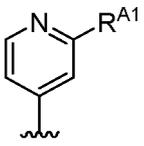


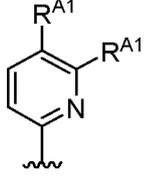
0. Em certas modalidades, R^A é da fórmula: , , ou . Em certas modalidades, k é 1. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:

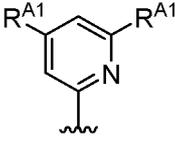
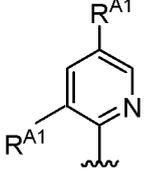
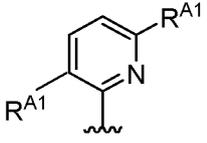


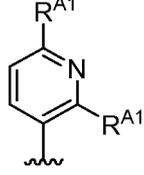
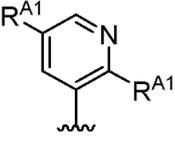
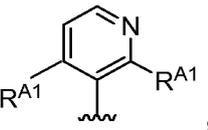
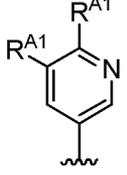
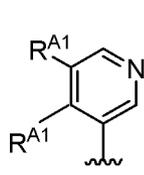
da fórmula:  or . Em certas modalidades, R^A é da fórmula:

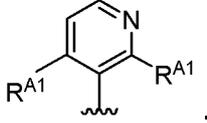
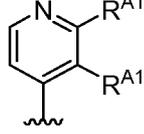
mula: , , , ou . Em certas modalidades,

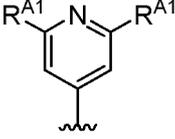
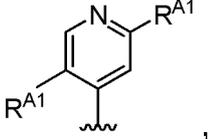
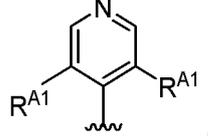
des, R^A é da fórmula:  ou . Em certas modalidades,

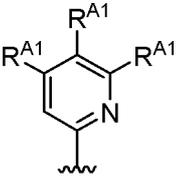
k é 2. Em certas modalidades, R^A é da fórmula: ,

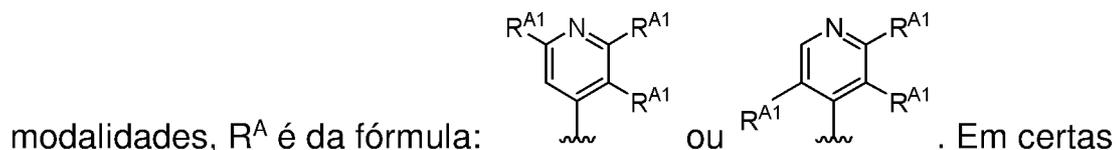
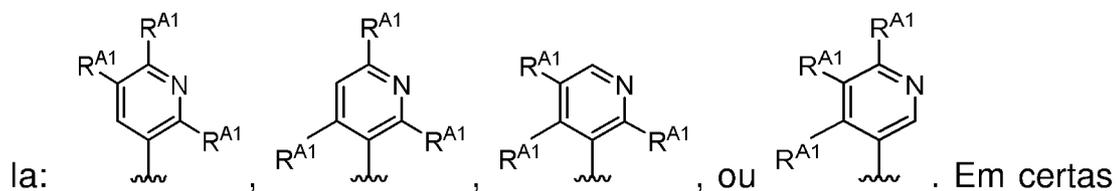
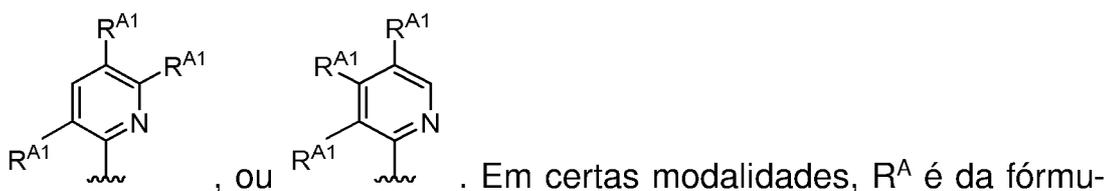
,  or . Em certas modalidades, R^A é

da fórmula: , , , , ,

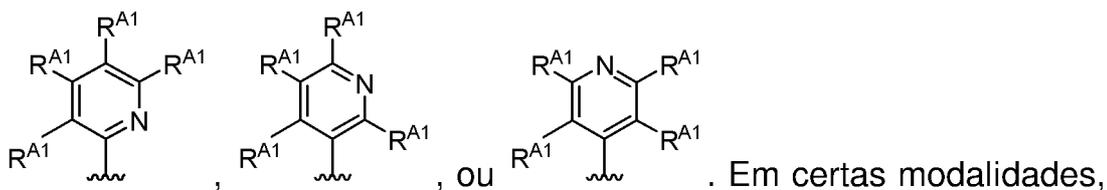
ou . Em certas modalidades, R^A é da fórmula: ,

, , ou . Em certas modalidades,

k é 3. Em certas modalidades, R^A é da fórmula: ,



modalidades, k é 4. Em certas modalidades, R^A é da fórmula:



R^A não é piridinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A não é 2-piridinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A não é 2-piridinila substituída. Em certas modalidades, R^A é pirimidinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é pirazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é triazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^A é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^A não é 3-pirrolidinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é tetrahidropiranila substituída ou não substituída. Em certas modalidades,

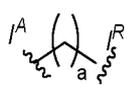
R^A é tetra-hidropirânica não substituída. Em certas modalidades, R^A é piperidinila. Em certas modalidades, R^A é morfolinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^A é piperazinila substituída ou não substituída.

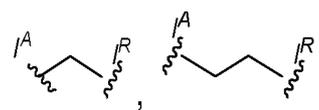
[00211] Fórmula (II) inclui anel B. Anel B é descrito na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

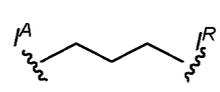
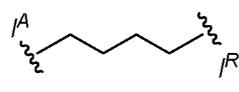
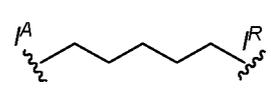
[00212] Fórmula (II) inclui substituintes R^C , R^D , R^E , e R^F . Substituintes R^C , R^D , R^E , e R^F são descritos na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

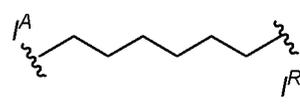
[00213] Fórmula (II) inclui anel A e um ou mais casos de substituinte R^G . Anel A e substituinte R^G são descritos na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

[00214] Fórmula (II) inclui ligante L que conecta anel A ao substituinte R^H . Em certas modalidades, L é uma cadeia C1-6 hidrocarboneto substituída ou não substituída. Em certas modalidades, um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto de L são independentemente substituídos com -C(=O)-, -O-, -S-, -NR^b-, -N=, ou =N-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C₁₋₃ hidrocarboneto não substituída.

[00215] Em certas modalidades, L é da fórmula: , em que a é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6. Em certas modalidades, a é 0. Em certas modalidades, L é uma ligação. Em certas modalidades, a é 1. Em certas modalidades, a é 2. Em certas modalidades, a é 3. Em certas modalidades, a é 4. Em certas modalidades, a é 5. Em certas modalidades, a

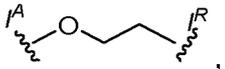
é 6. Em certas modalidades, L é da fórmula: , ou

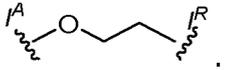
, , , ou

, em que I^A indica o ponto de ligação ao Anel A, e I^R

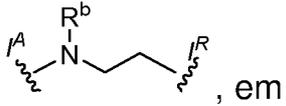
indica o ponto de ligação a R^H .

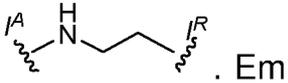
[00216] Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O- ou -NR^b-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -O-.

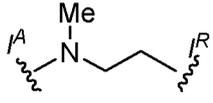
Em certas modalidades, L é da fórmula: , em que I^A indica o ponto de ligação ao Anel A, e I^R indica o ponto de ligação a R^A .

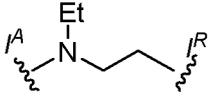
Em certas modalidades, L é da fórmula: .

Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-6} hidrocarboneto substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -N-.

Em certas modalidades, L é da fórmula: , em que I^A indica o ponto de ligação ao Anel A, e I^R indica o ponto de ligação a R^H .

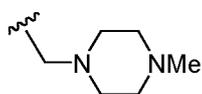
Em certas modalidades, L é da fórmula: . Em

certas modalidades, L é da fórmula: . Em certas modalidades,

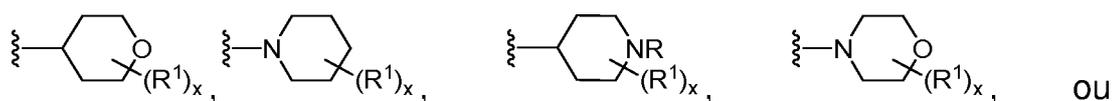
L é da fórmula: . Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -C(=O)-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -S-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com -NR^b-. Em certas modalidades, L é uma cadeia C_{1-3} hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia

hidrocarboneto é substituído com -N=. Em certas modalidades, L é uma cadeia C₁₋₃ hidrocarboneto não substituída, em que um átomo de cadeia da cadeia hidrocarboneto é substituído com =N-.

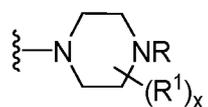
[00217] Fórmula (III) inclui substituinte R^H. Em certas modalidades, R^H é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, R^H é metila. Em certas modalidades, R^H é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^H é metila substituída. Em certas modalidades, R^H é



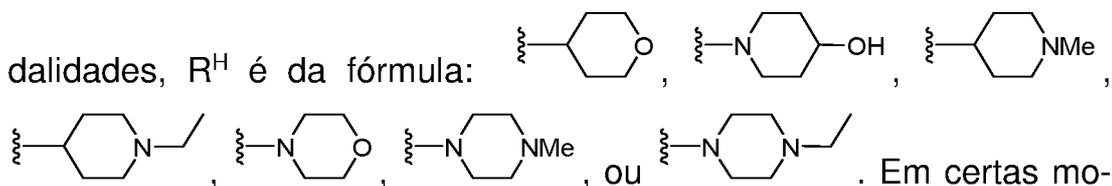
Em certas modalidades, R^H é metila não substituída. Em certas modalidades, R^H é etila. Em certas modalidades, R^H é propila. Em certas modalidades, R^H é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^H é tetra-hidropiranila substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^H é da fórmula:



ou



em que R¹ é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída ou -OR^{x1}, em que R é hidrogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída ou grupo de proteção de nitrogênio; R^{x1} é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída; e x é 0, 1, 2, ou 3. Em certas modalidades, R^H é da fórmula:

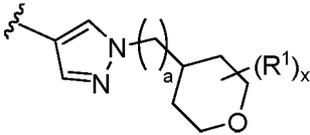


Em certas modalidades, R^H é -OH. Em certas modalidades, R^H é -N(R^c)₂. Como ge-

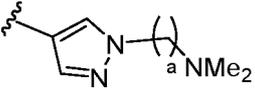
ralmente descrito aqui, R^H pode incluir substituinte R^c . Em certas modalidades, R^c é hidrogênio. Em certas modalidades, R^c é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^c é C_{1-3} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^c é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^c é metila. Em certas modalidades, R^c é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^c é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^c é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^H é $-NMe_2$. Em certas modalidades, dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos de intervenção para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre).

[00218] Em certas modalidades, anel A com ligante L e substituinte

R^H é da fórmula:



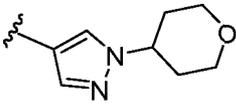
ou



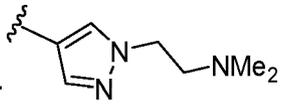
, em que a

é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6. Em certas modalidades, anel A com ligante L e

substituinte R^H é da fórmula:

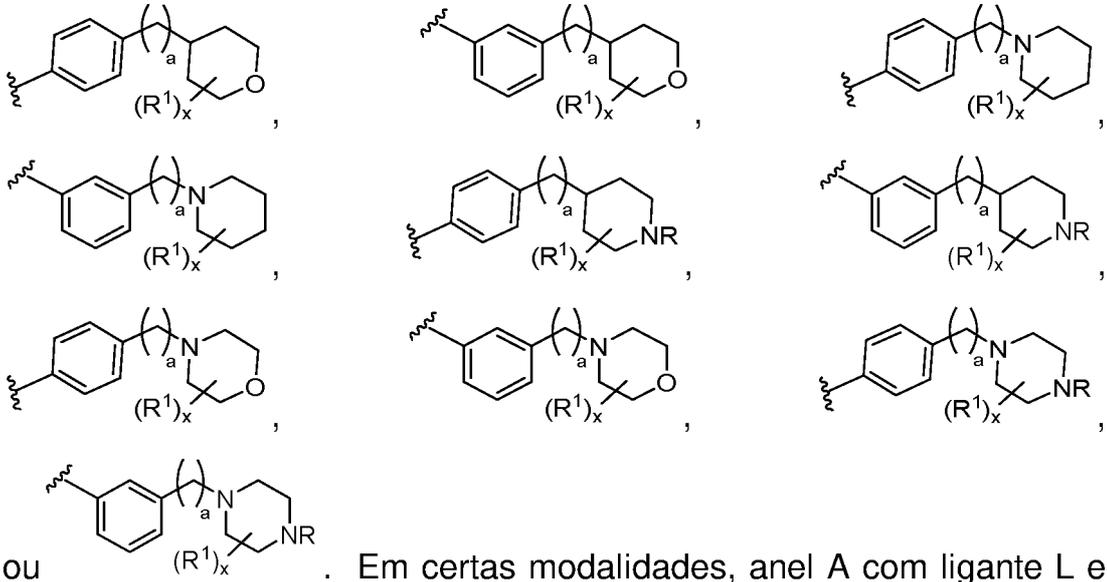


or

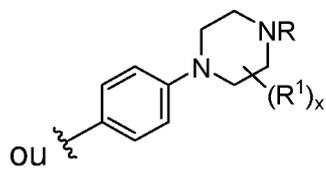
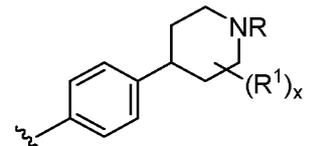


. Em

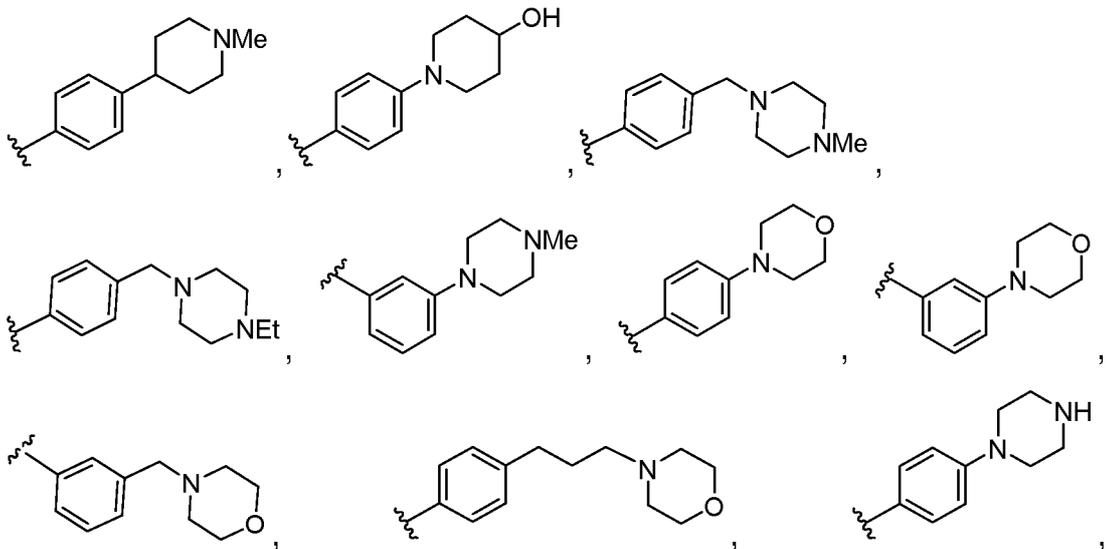
certas modalidades, anel A com ligante L e substituinte R^H é da fórmula:

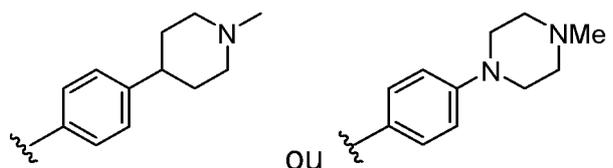
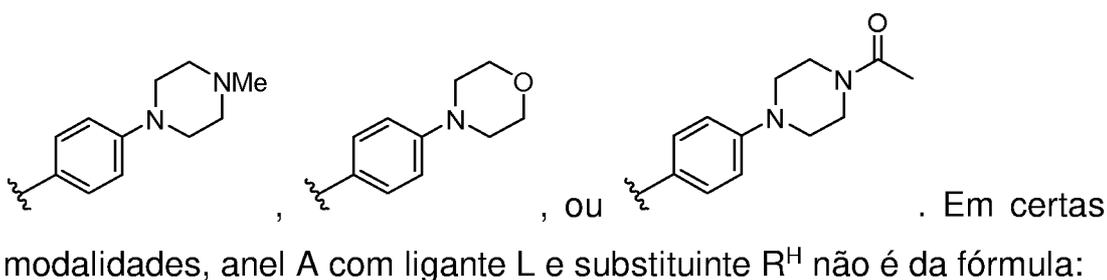


substituinte R^H não é da fórmula:

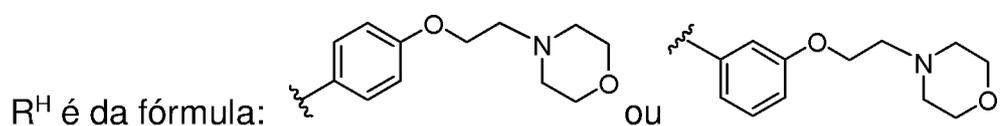


. Em certas modalidades, anel A com ligante L e substituinte R^H é da fórmula:

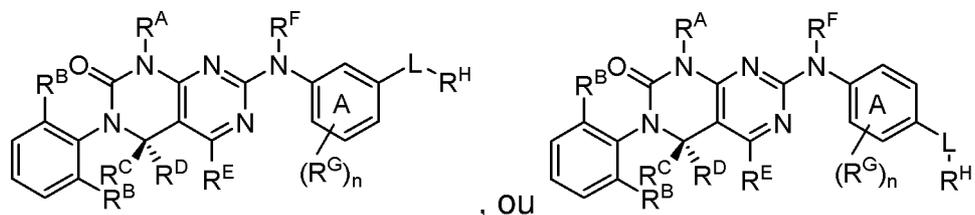




[00219] Em certas modalidades, anel A com ligante L e substituinte

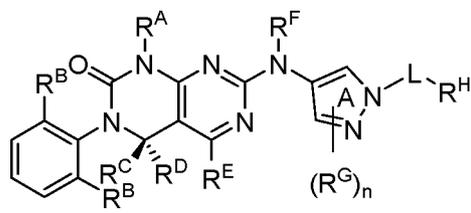


[00220] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

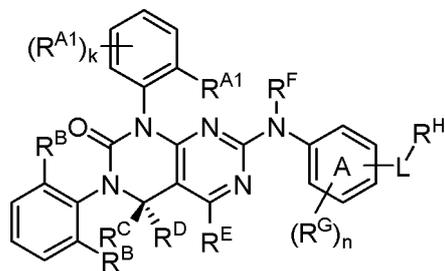
[00221] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

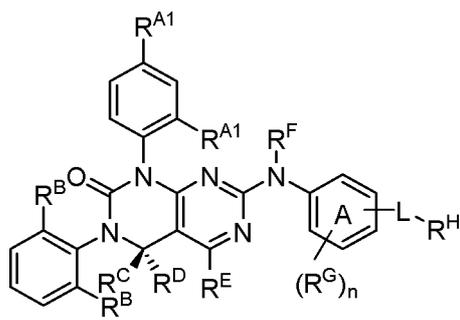
[00222] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na

presente invenção é da fórmula:



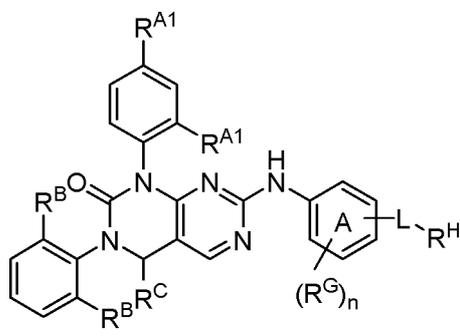
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00223] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:



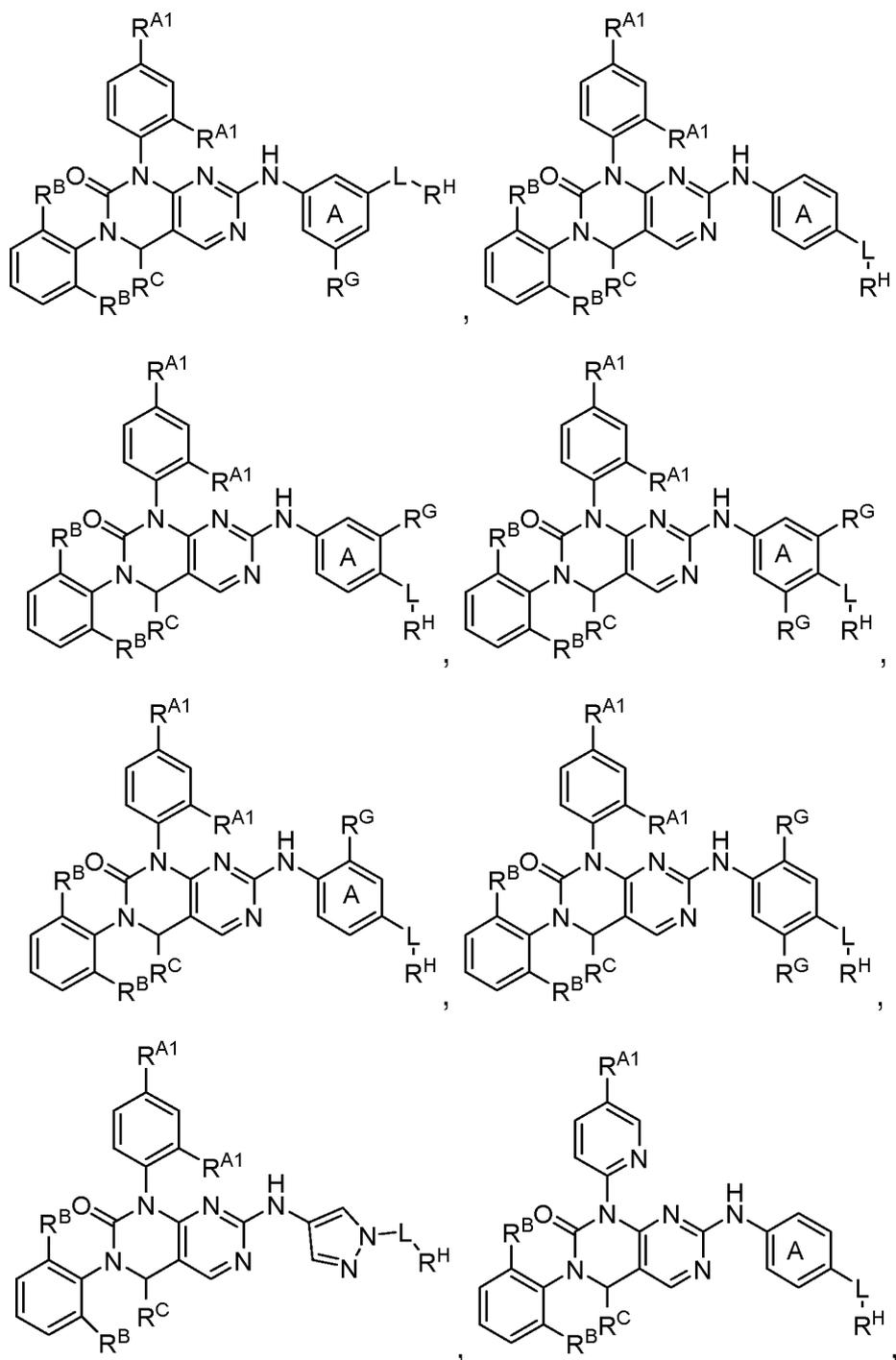
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

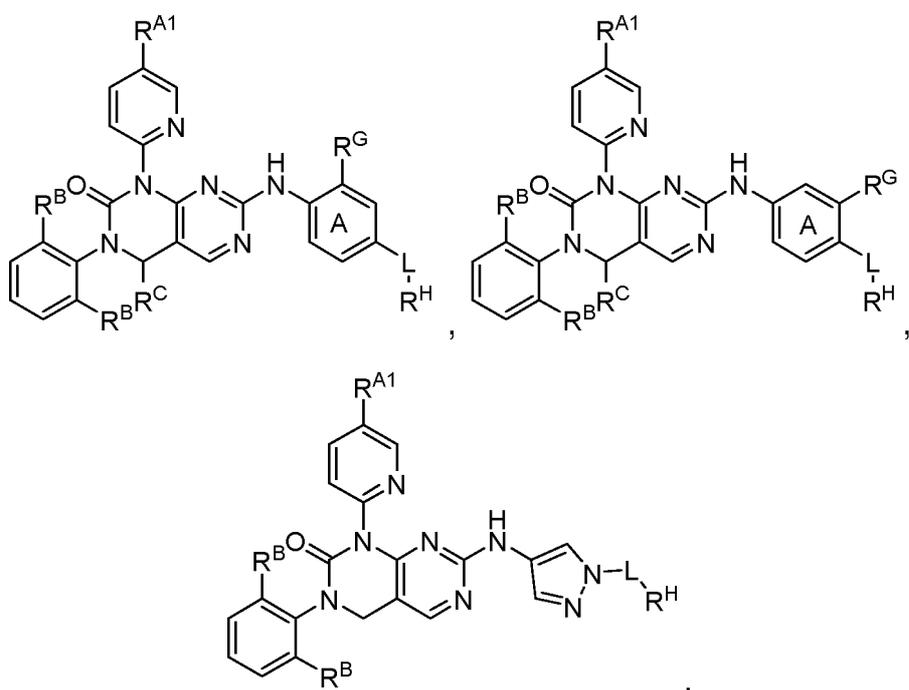
[00224] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

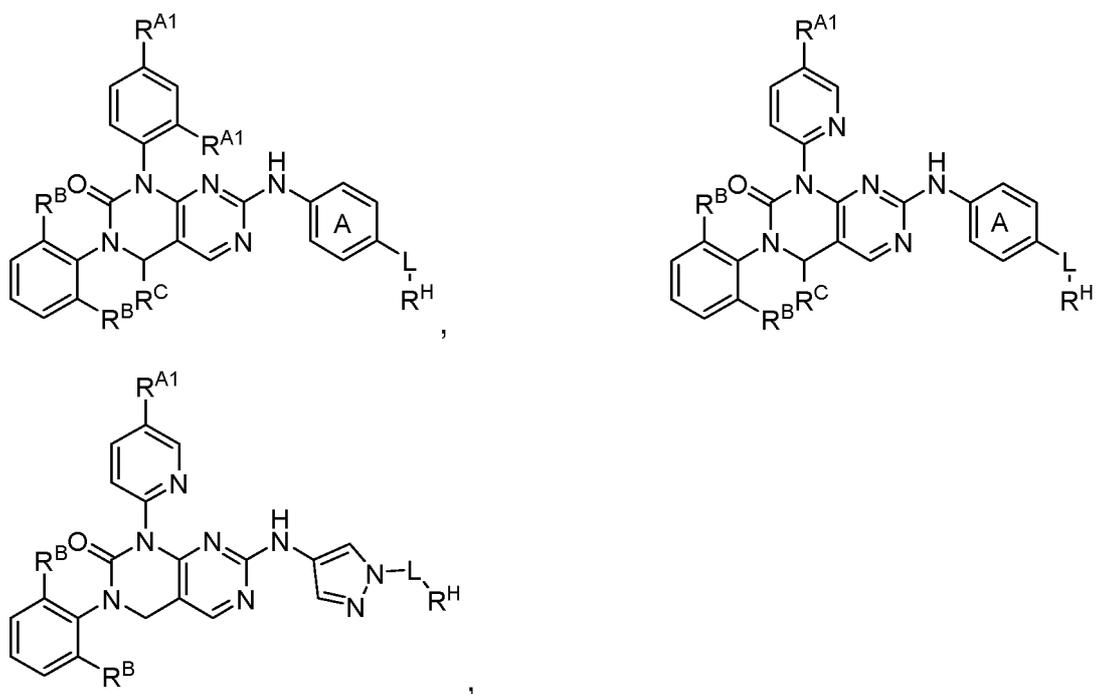
[00225] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:





ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

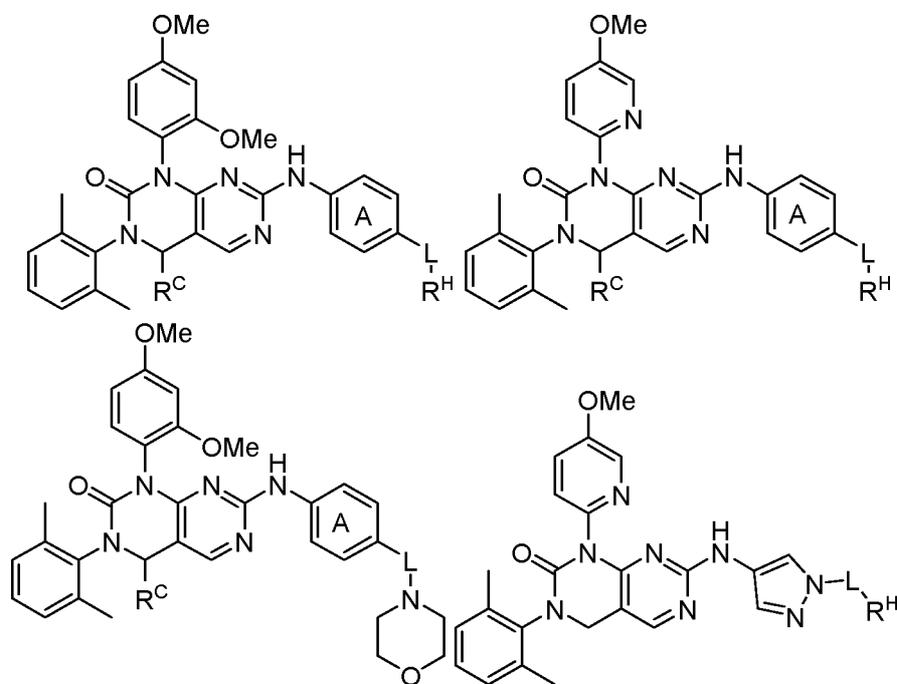
[00226] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado,

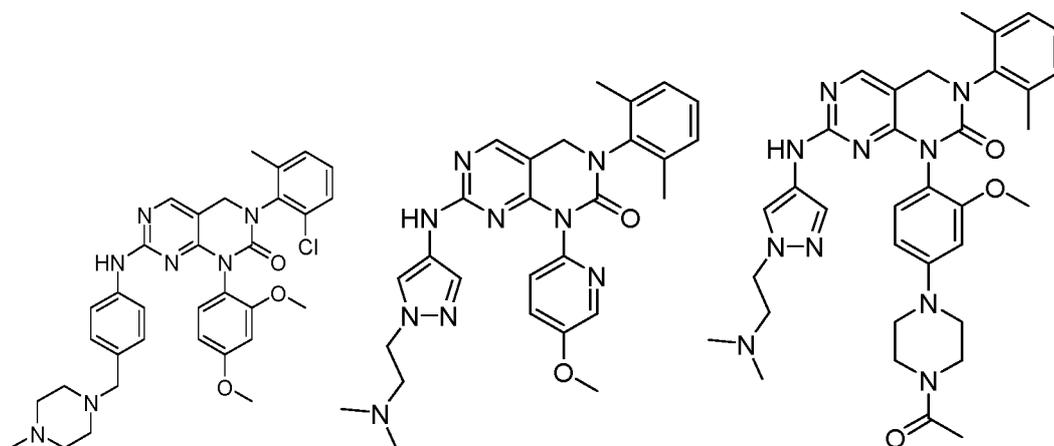
ou profármaco do mesmo.

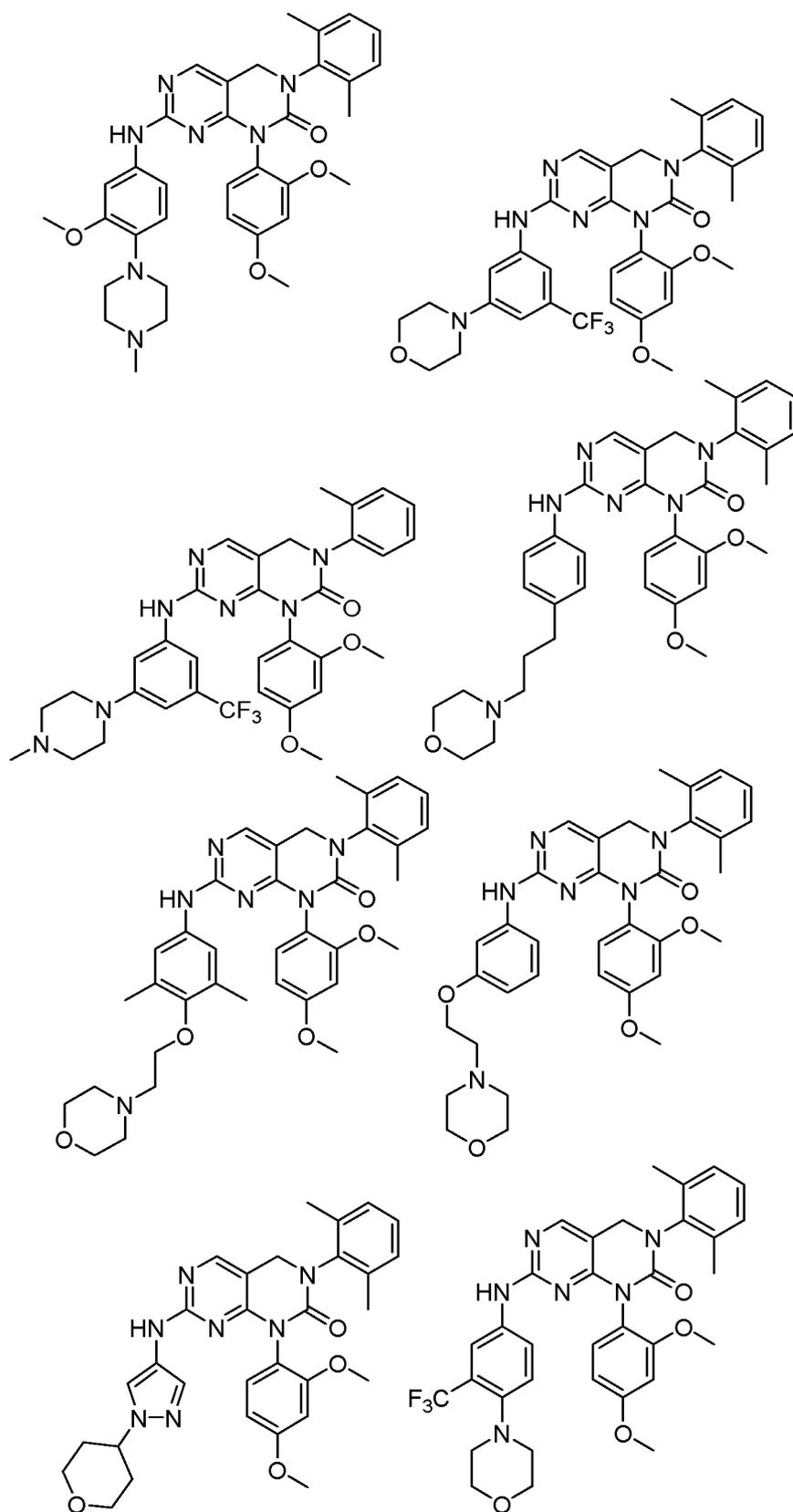
[00227] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:

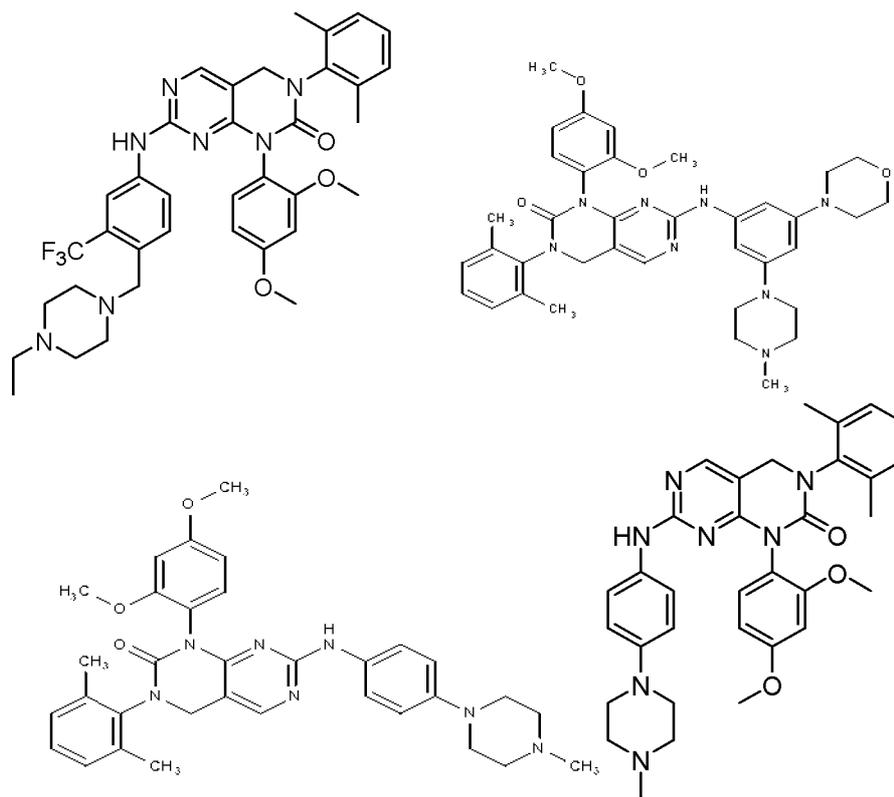


ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00228] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção é da fórmula:

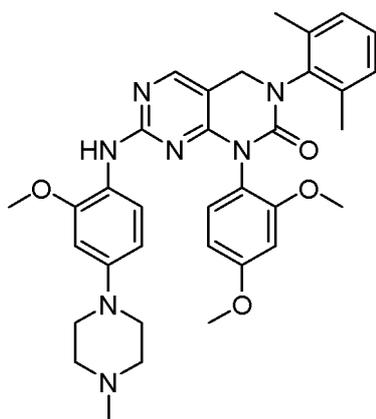




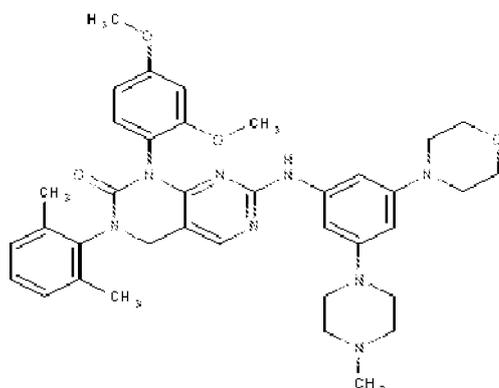


ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

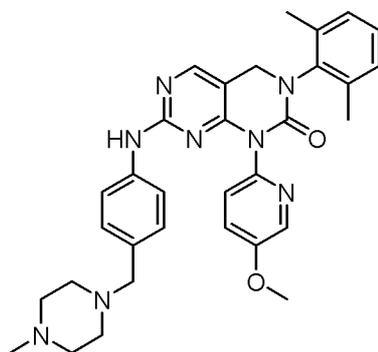
[00229] Em certas modalidades, os compostos de Fórmula (II) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



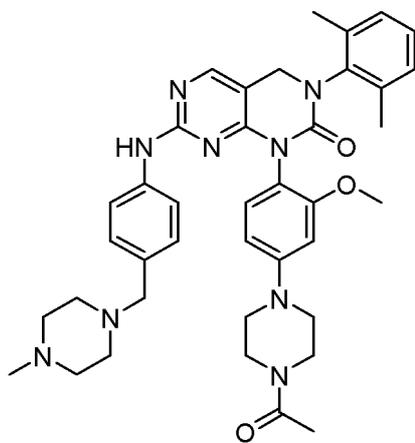
(HG-11-139-01),



(HG-11-143-01),



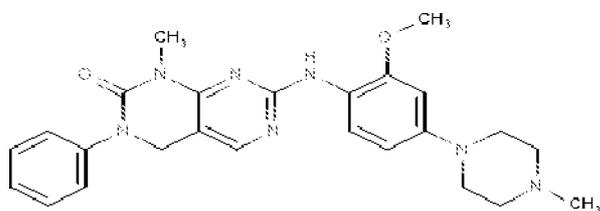
(YKL-04-136-10),



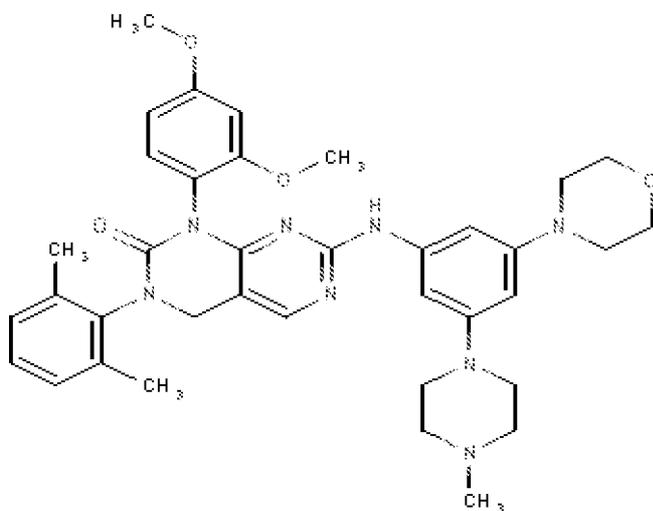
(YKL-04-136-11),

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

[00230] Em certas modalidades, os compostos de Fórmula (II) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



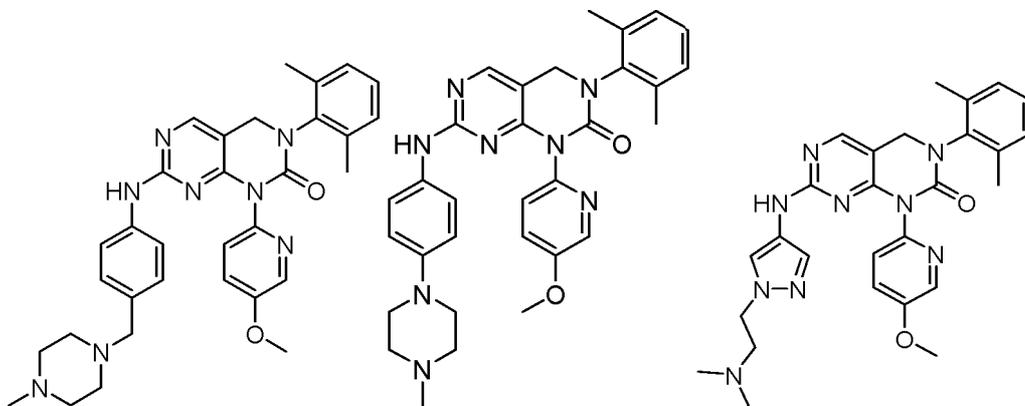
(HG-11-139-02),

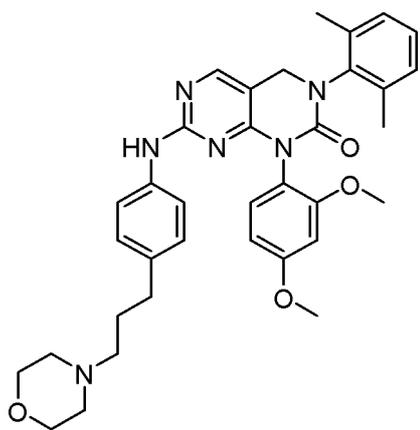


(HG-11-143-01),

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

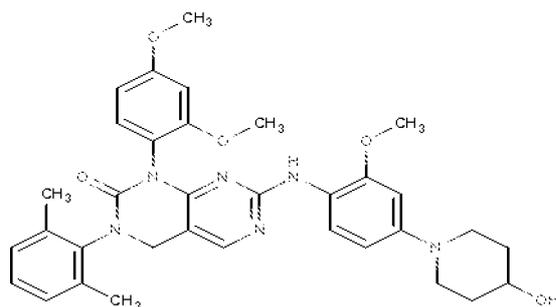
[00231] Em certas modalidades, os compostos de Fórmula (II) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



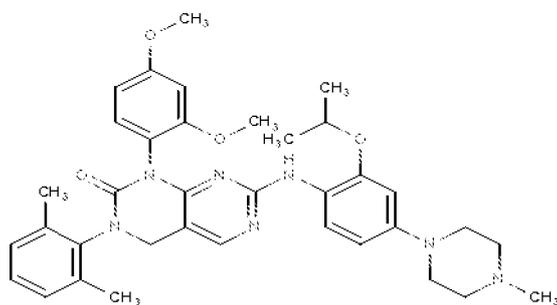


e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

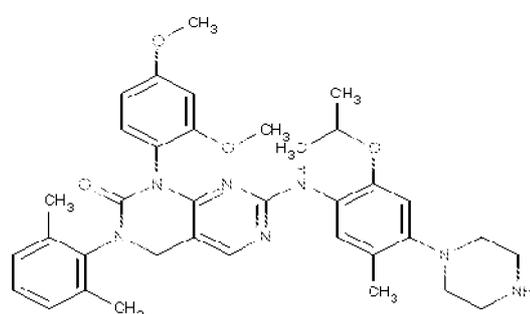
[00232] Em certas modalidades, os compostos de Fórmula (II) úteis na presente invenção incluem, porém não estão limitados a:



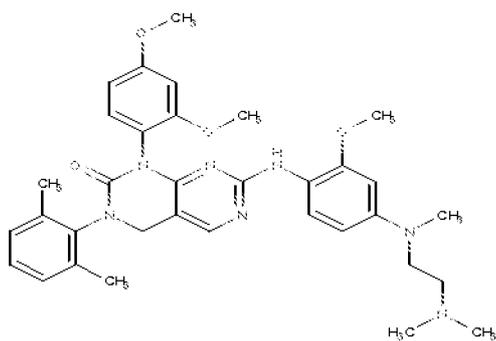
(YKL-05-57)



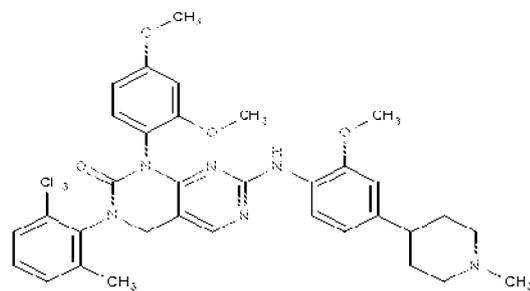
(YKL-05-58)



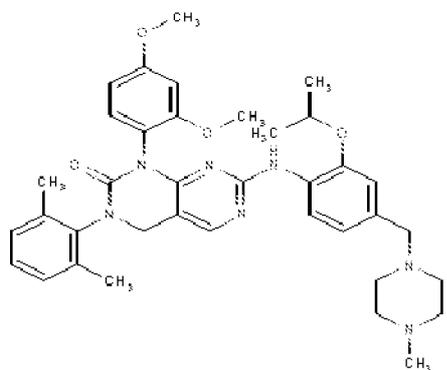
(YKL-05-59)



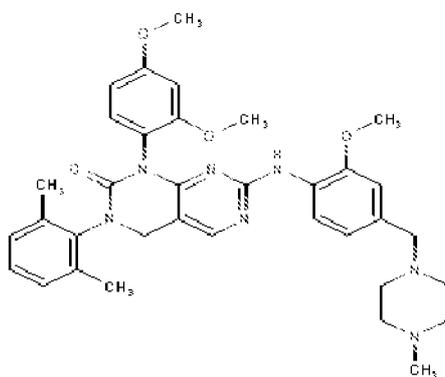
(YKL-05-60)



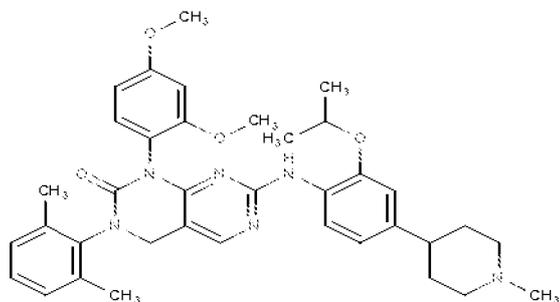
(YKL-05-68)



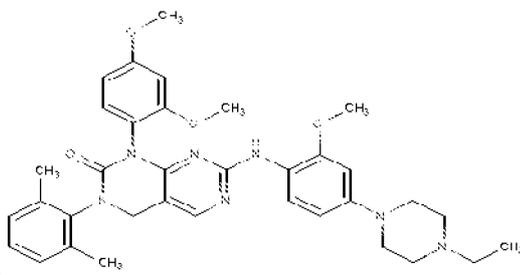
(YKL-05-69)



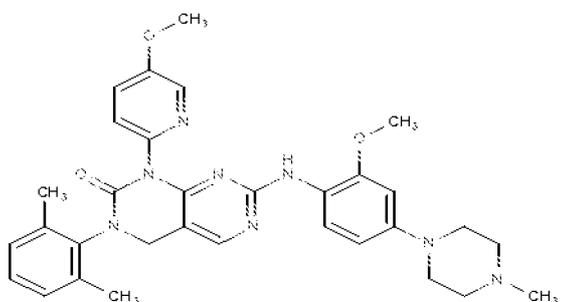
(YKL-05-70)



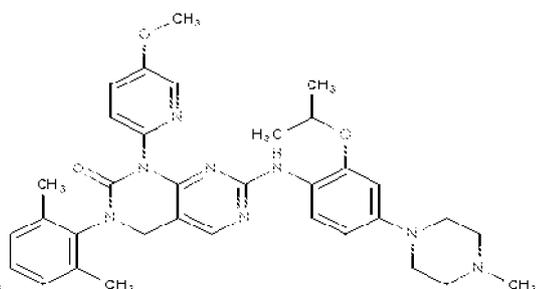
(YKL-05-74)



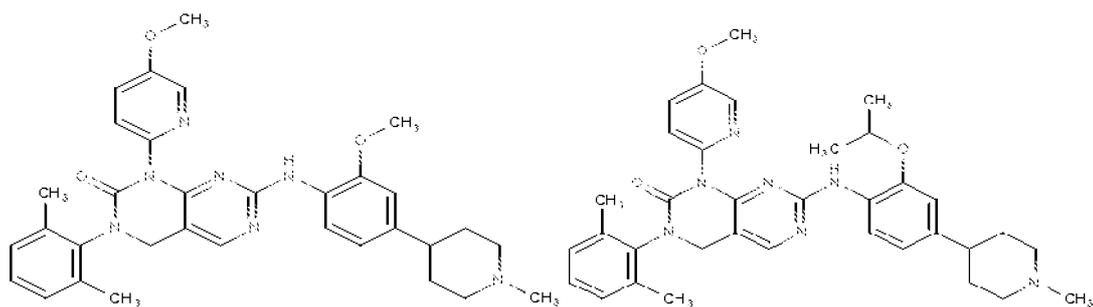
(YKL-05-76)



(YKL-05-77)

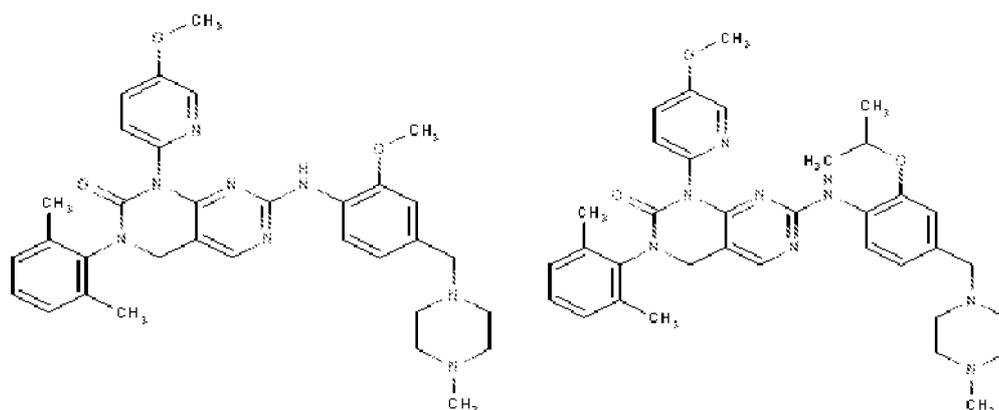


(YKL-05-88)



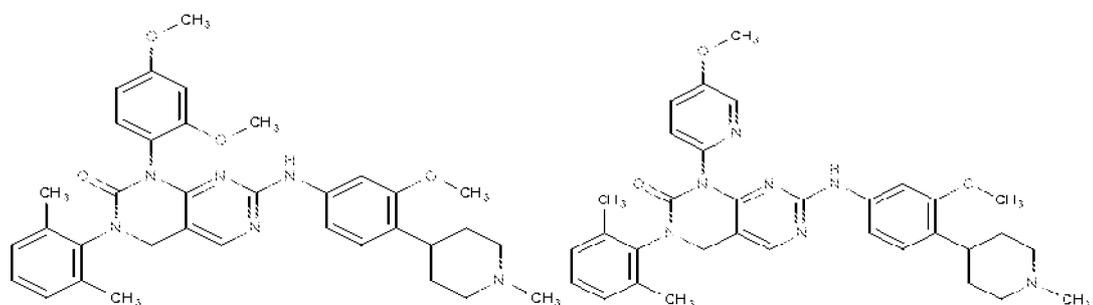
(YKL-05-89)

(YKL-05-90)



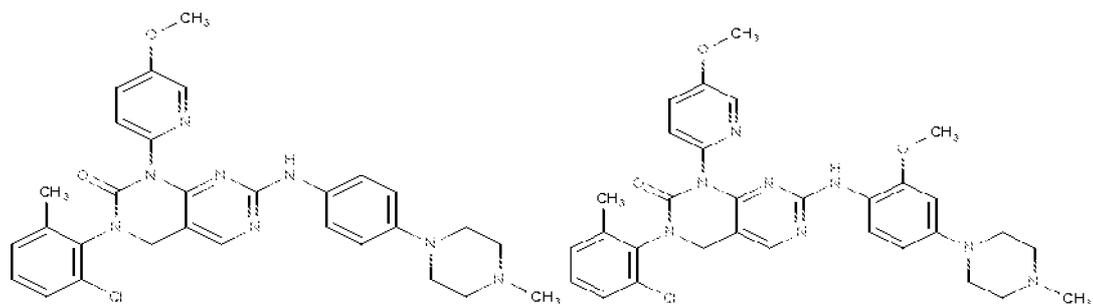
(YKL-05-91)

(YKL-05-92)



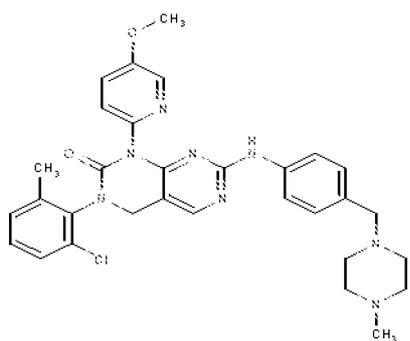
(YKL-05-93)

(YKL-05-94)

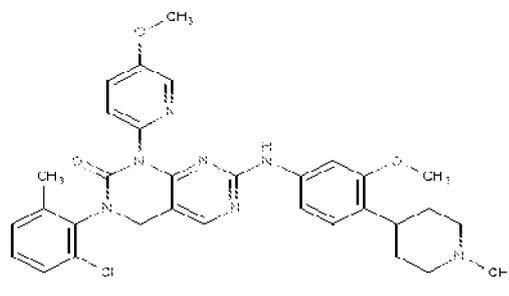


(YKL-05-95)

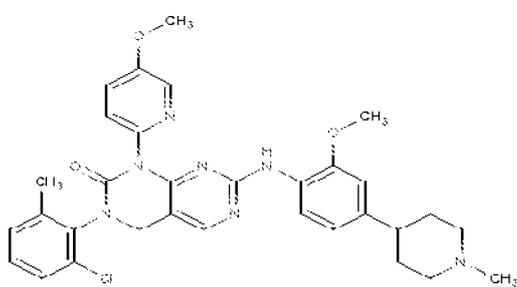
(YKL-05-96)



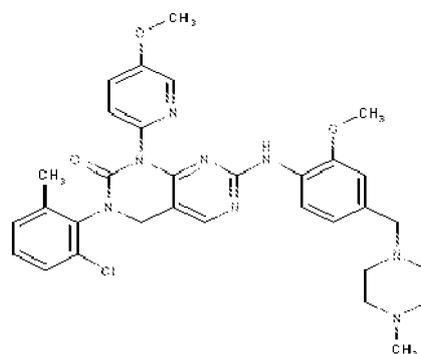
(YKL-05-97)



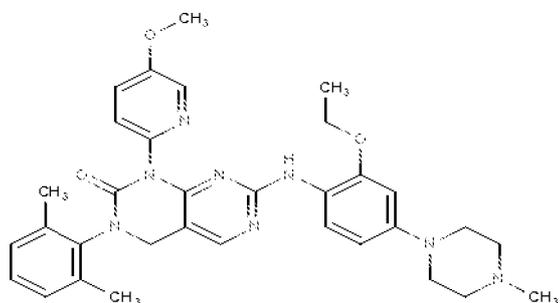
(YKL-05-98)



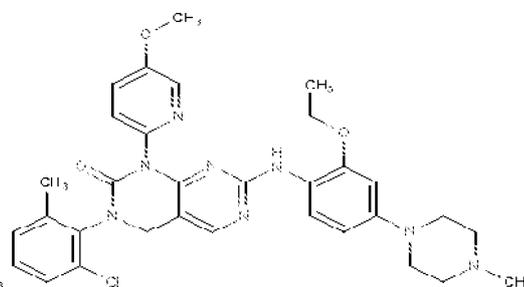
(YKL-05-99)



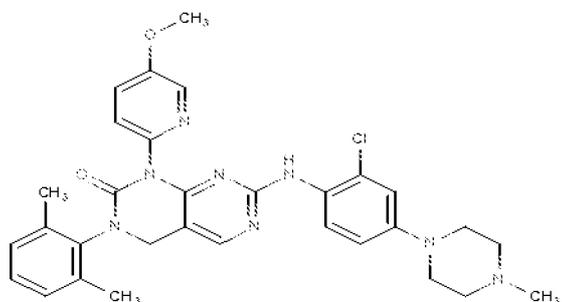
(YKL-05-100)



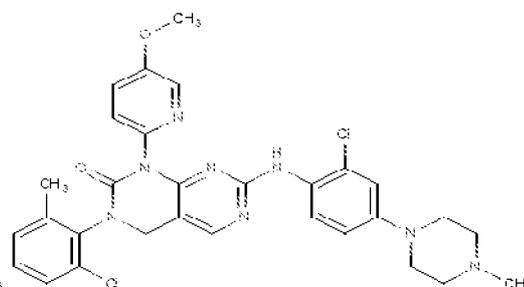
(YKL-05-151)



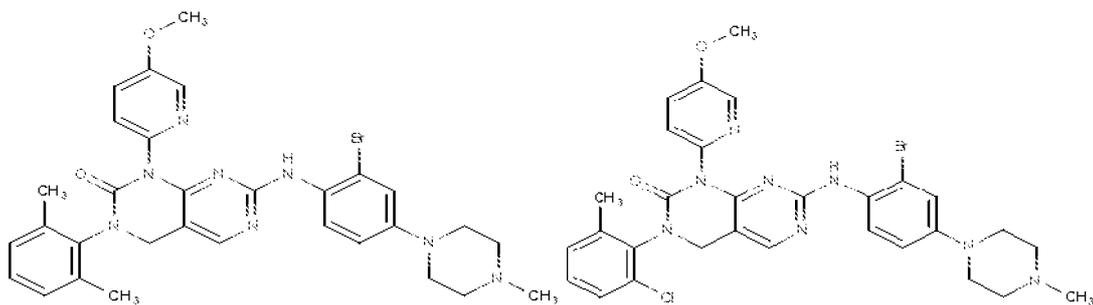
(YKL-05-152)



(YKL-05-153)

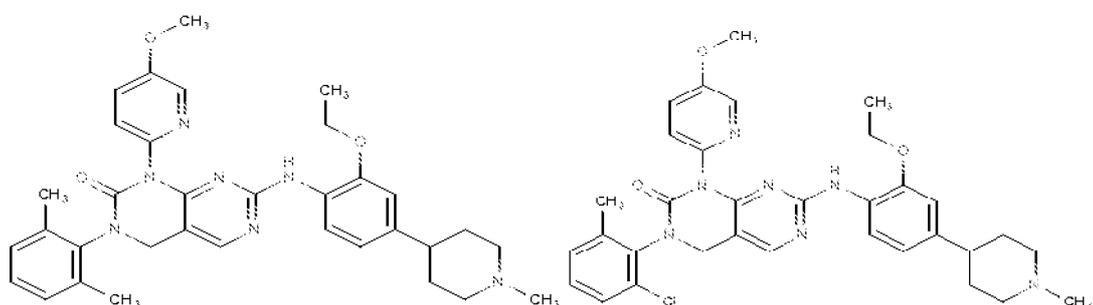


(YKL-05-154)



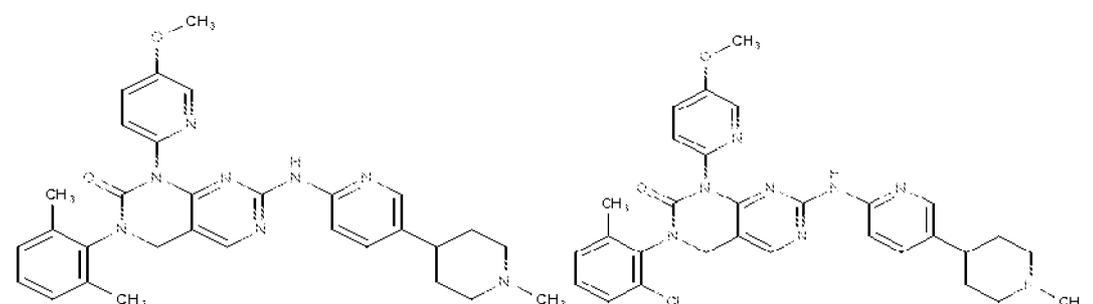
(YKL-05-155)

(YKL-05-156)



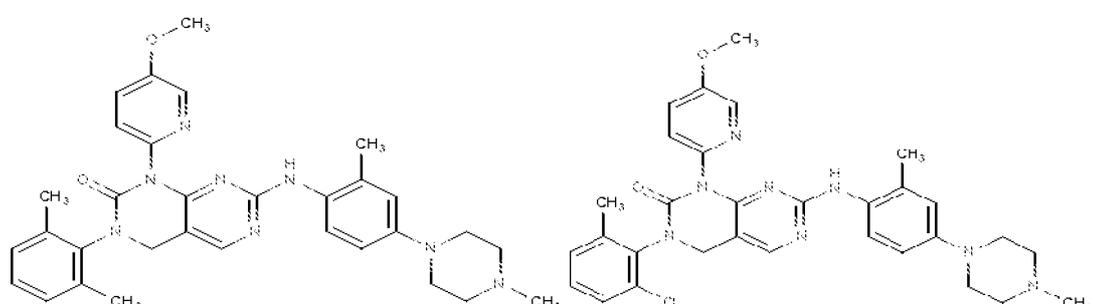
(YKL-05-163)

(YKL-05-164)



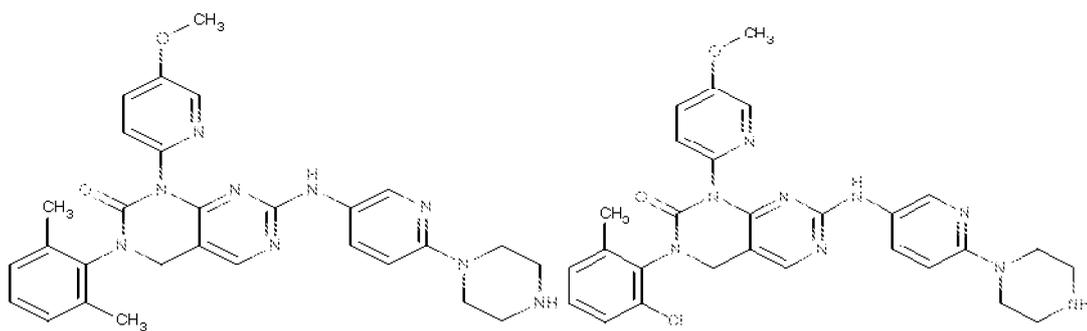
(YKL-05-165)

(YKL-05-166)



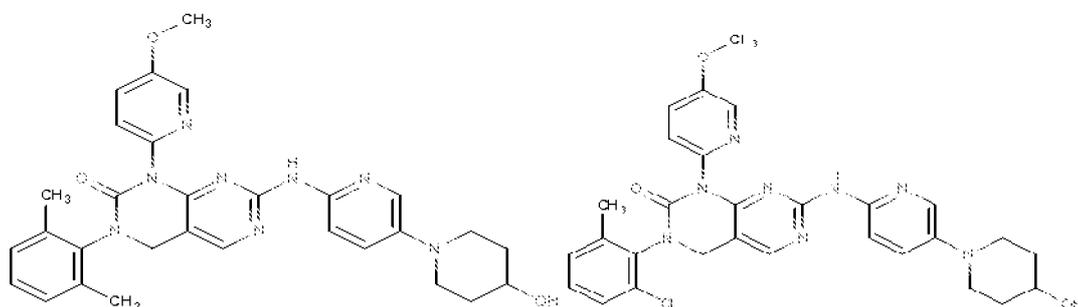
(YKL-05-178)

(YKL-05-179)



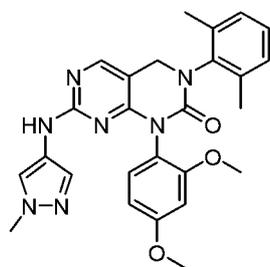
(YKL-05-180)

(YKL-05-181)

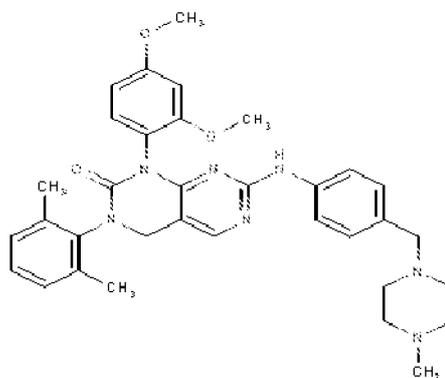


(YKL-05-182)

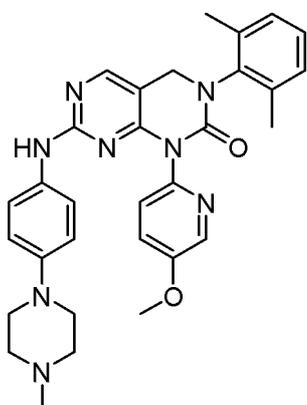
(YKL-05-183)



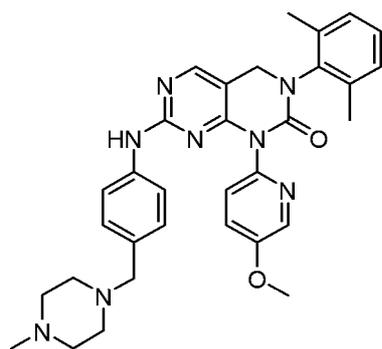
(Exemplo 2)



(YKL-04-136-1; SB1-D-01)

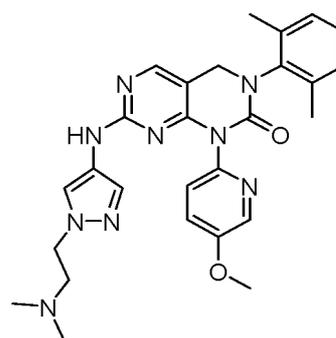


(SB1-D-09; YKL-04-136-6)



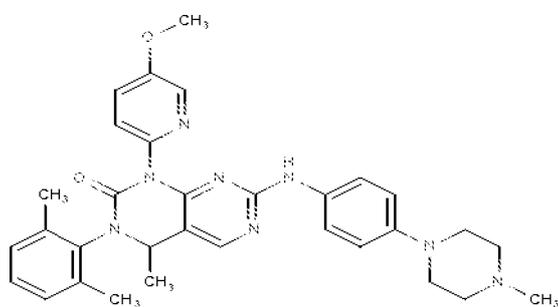
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)



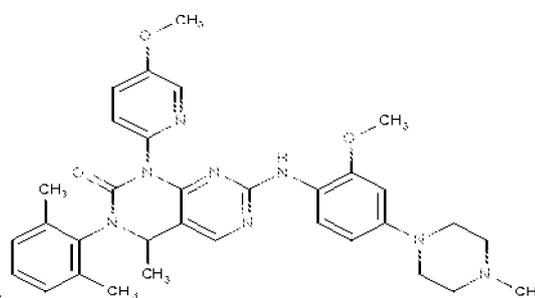
(SB1-D-11)

(YKL-04-136-8)



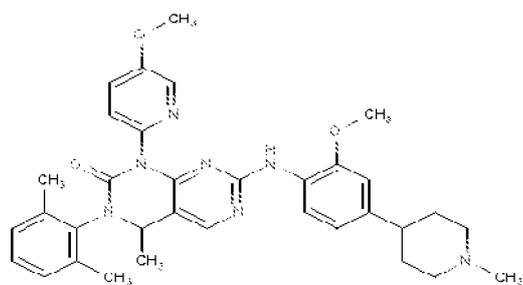
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

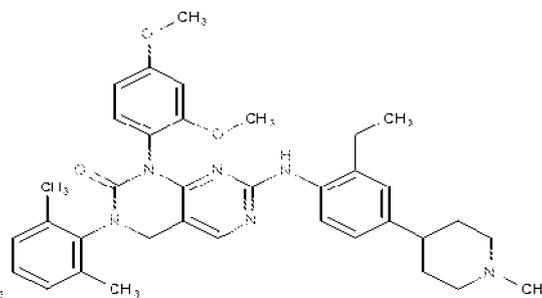


(YKL-06-039)

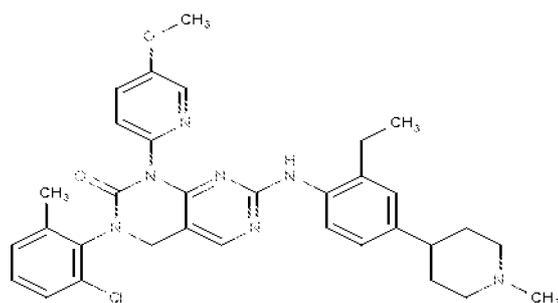
(SB1-D-42)



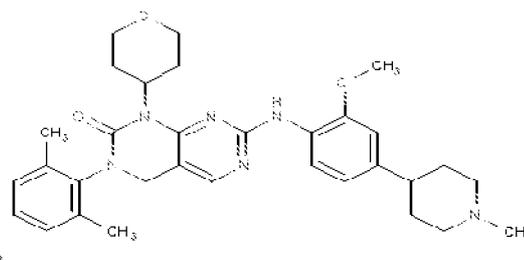
(YKL-06-040)



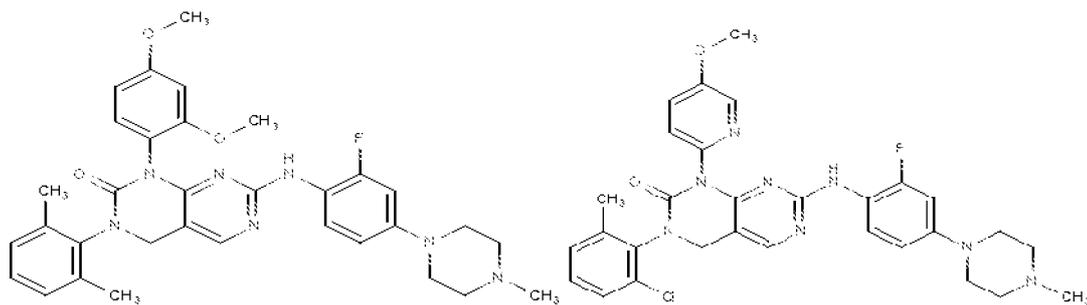
(YKL-06-044)



(YKL-06-045)

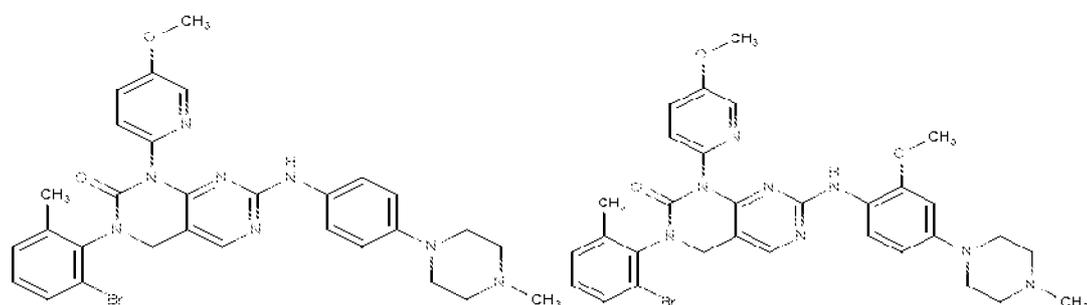


(YKL-06-051)



(YKL-06-054)

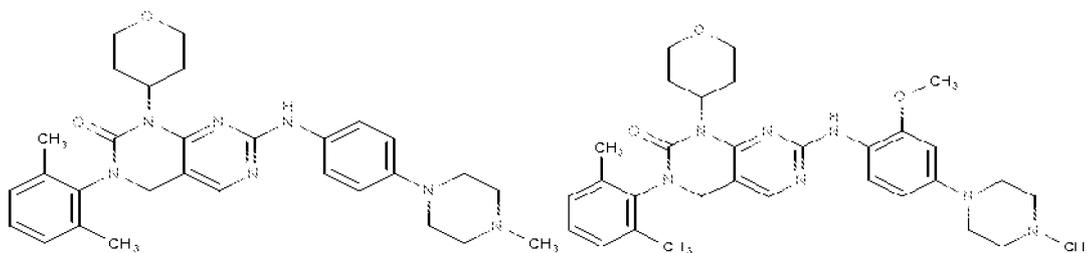
(YKL-06-055)



(YKL-06-056)

(YKL-06-057)

(SB1-D-43)

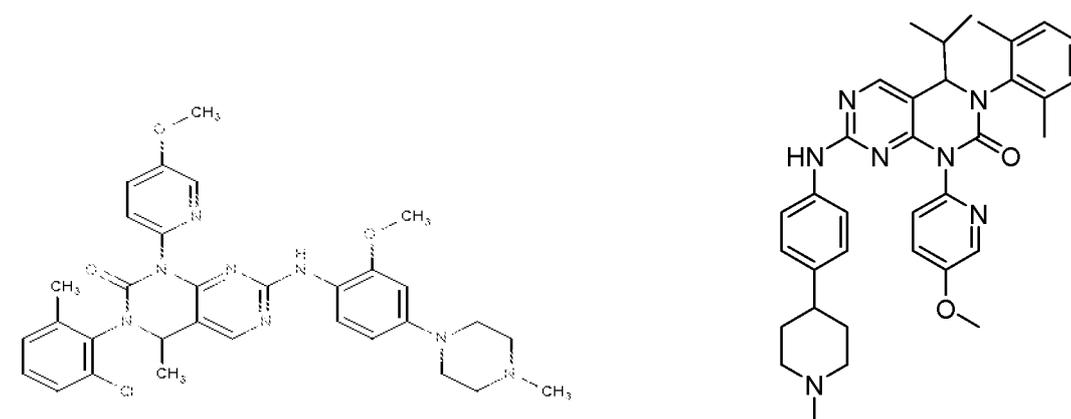


(YKL-06-077)

(YKL-06-078)

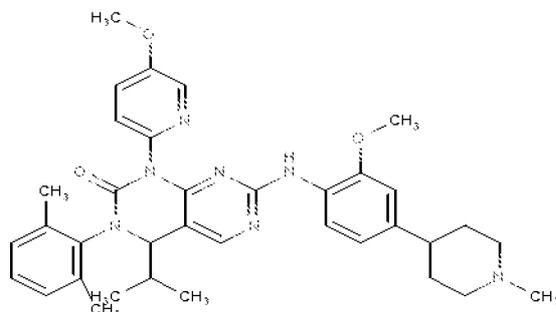
(SB1-D-57)

(SB1-D-58)



(YKL-06-080-1)
(SB1-D-60)

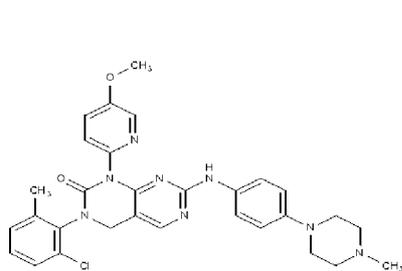
(YKL-06-081-1)
(SB1-D-61)



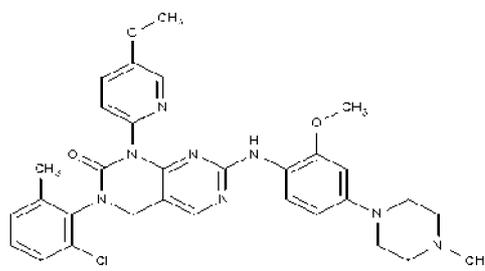
(YKL-06-082)
(SB1-D-62)

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo.

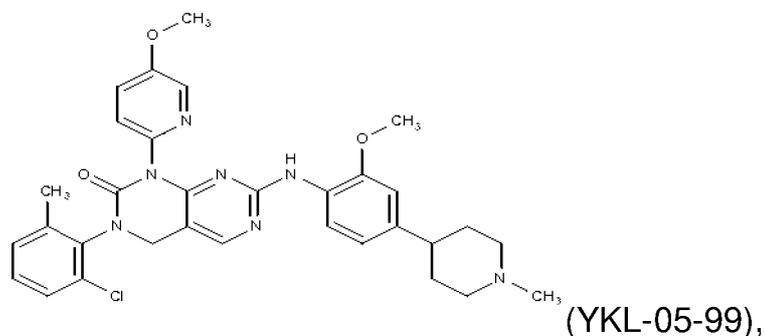
[00233] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção não é da fórmula:



(YKL-05-95)

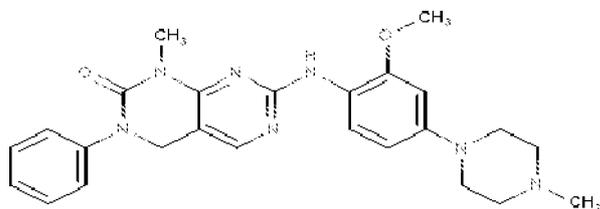


(YKL-05-96)

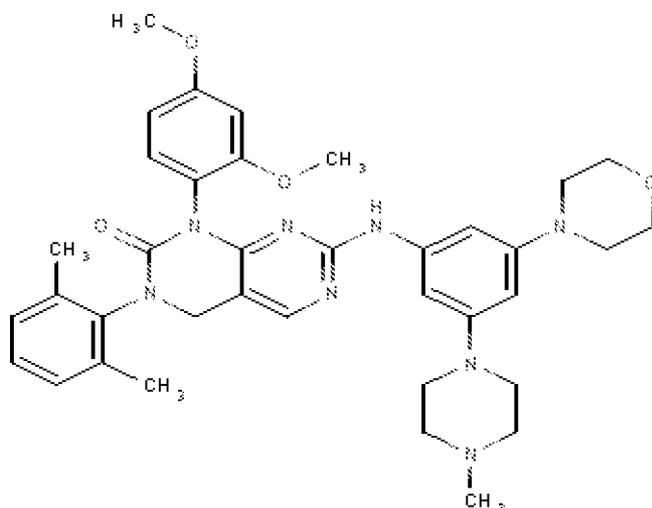


ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00234] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (II) útil na presente invenção não é da fórmula:



(HG-11-139-02),

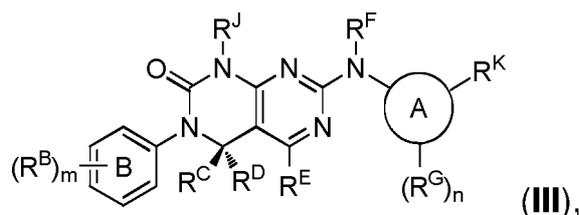


(HG-11-143-01),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (III)

[00235] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (III):



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo,

[00236] em que:

[00237] R^J é carbociclila substituída ou não substituída;

[00238] cada caso de R^B é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$;

[00239] cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre;

[00240] cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^b são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00241] m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

[00242] R^C é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00243] R^D é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00244] R^E é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou

não substituída;

[00245] R^F é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00246] anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

[00247] cada caso de R^G é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$;

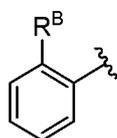
[00248] n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

[00249] RK é metila não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, $-OR^a$, ou $-N(R^c)_2$, em que cada caso de R^c é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

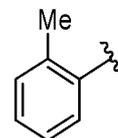
[00250] Fórmula (III) inclui substituinte R^J . Em certas modalidades, R^J é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída compreendendo zero, uma ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em certas modalidades, R^J é C_{3-6} carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^J é ciclopropila

substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^J é ciclobutila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^J é ciclobutila. Em certas modalidades, R^J é ciclopentila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^J é ciclopentila. Em certas modalidades, R^J é ciclo-hexila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^J é ciclo-hexila.

[00251] Como geralmente definido aqui, como aplicável à Fórmula (II) e (III), anel B é um anel fenila não substituído (por exemplo, quando m for 0) ou um anel fenila substituído com um ou mais substituintes R^B (por exemplo, quando m for 1, 2, 3, 4, ou 5). Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^B são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^B são os mesmos. Em certas modalidades, m é 0. Em certas modalidades, m é 1. Em certas modalidades, m é 2. Em certas modalidades, m é 3. Em certas modalidades, m é 4. Em certas modalidades, m é 5. Em certas modalidades, o Anel B é da fórmula:

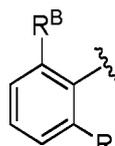


. Em certas modalidades, o Anel B é da fórmula:



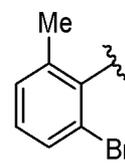
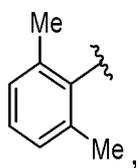
. Em

certas modalidades, o Anel B é da fórmula:

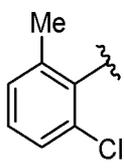


. Em certas moda-

lidades, o Anel B é da fórmula:

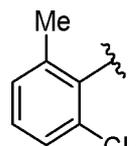


, ou



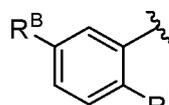
. Em cer-

tas modalidades, anel B não é da fórmula:

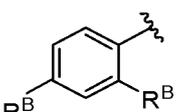


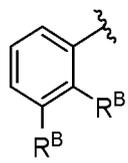
. Em certas moda-

lidades, o Anel B é da fórmula:



. Em certas modalidades, o

Anel B é da fórmula: . Em certas modalidades, o Anel B é

da fórmula: .

[00252] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é I. Em certas modalidades, pelo menos um R^B é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é metila. Em certas modalidades, m é 2, e ambos os casos de R^B são metila. Em certas modalidades, m é 2, e um caso de R^B é halogênio, e o outro caso de R^B é metila. Em certas modalidades, m é 2, e um caso de R^B é Cl, e o outro caso de R^B é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{2-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{2-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída compreendendo zero, uma ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é heterociclila substituída ou não substituída

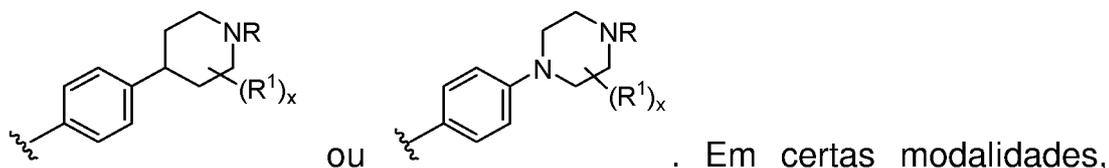
(por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é benzila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é $-OR^a$ (por exemplo, $-OH$ ou $-OMe$). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$.

[00253] Fórmula (III) inclui substituintes R^C , R^D , R^E , e R^F . Substituintes R^C , R^D , R^E , e R^F são descritos na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

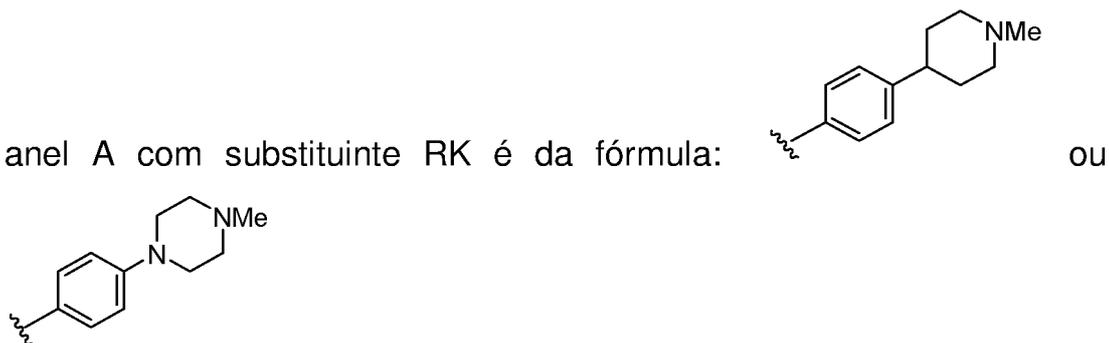
[00254] Fórmula (III) inclui anel A e um ou mais casos de substituinte R^G . Anel A e substituinte R^G são descritos na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

[00255] Como geralmente definido aqui, Fórmula (III) inclui substituinte R^K ligado a anel A. O substituinte R^K é descrito na Descrição Detalhada para Fórmula (IV) abaixo.

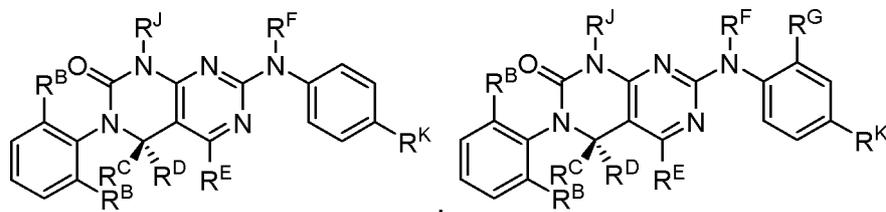
[00256] Em certas modalidades, anel A com substituinte RK é da fórmula:



anel A com substituinte RK é da fórmula:

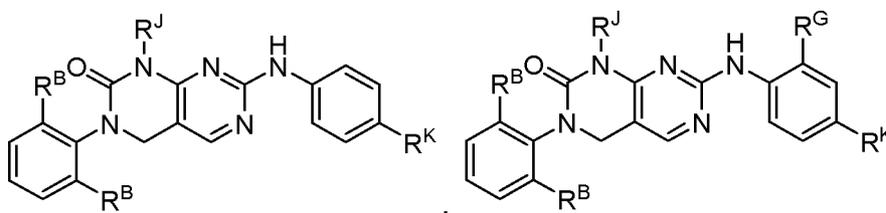


[00257] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

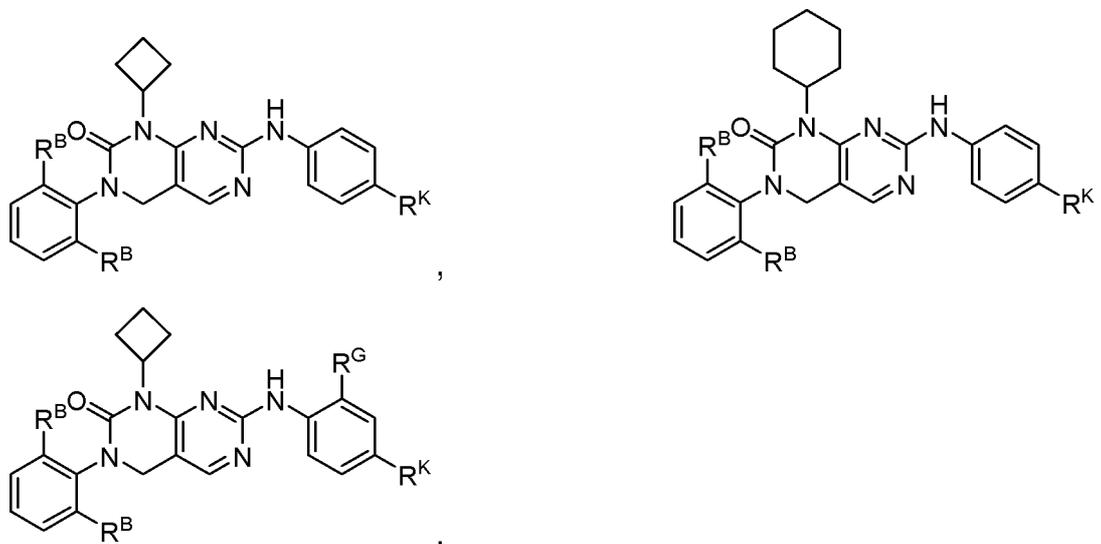
[00258] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

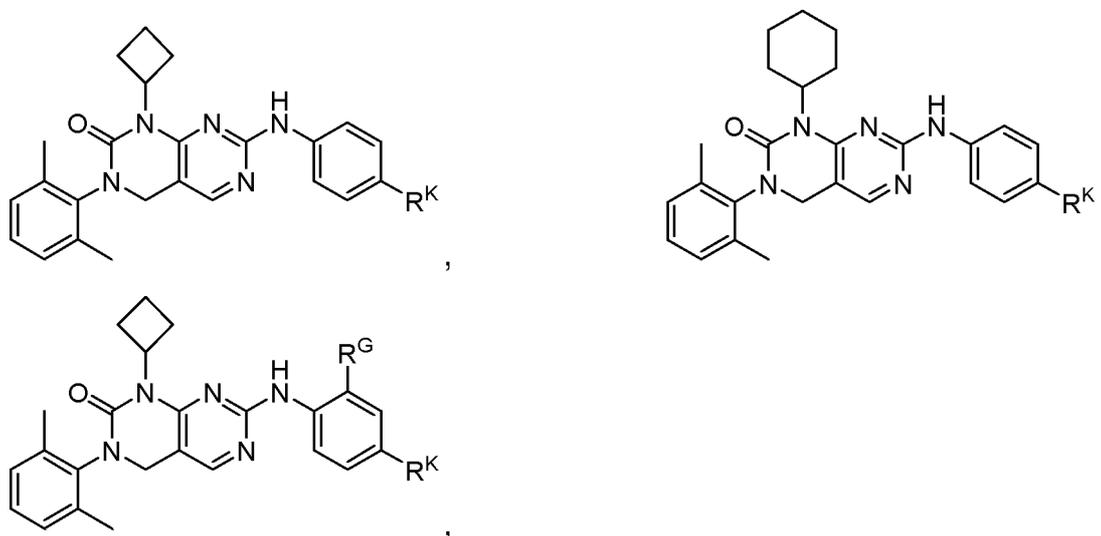
[00259] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na

presente invenção é da fórmula:



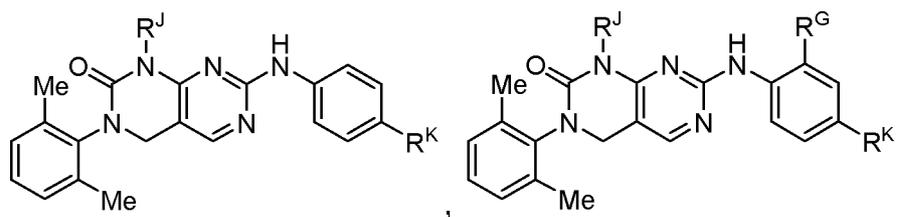
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00260] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



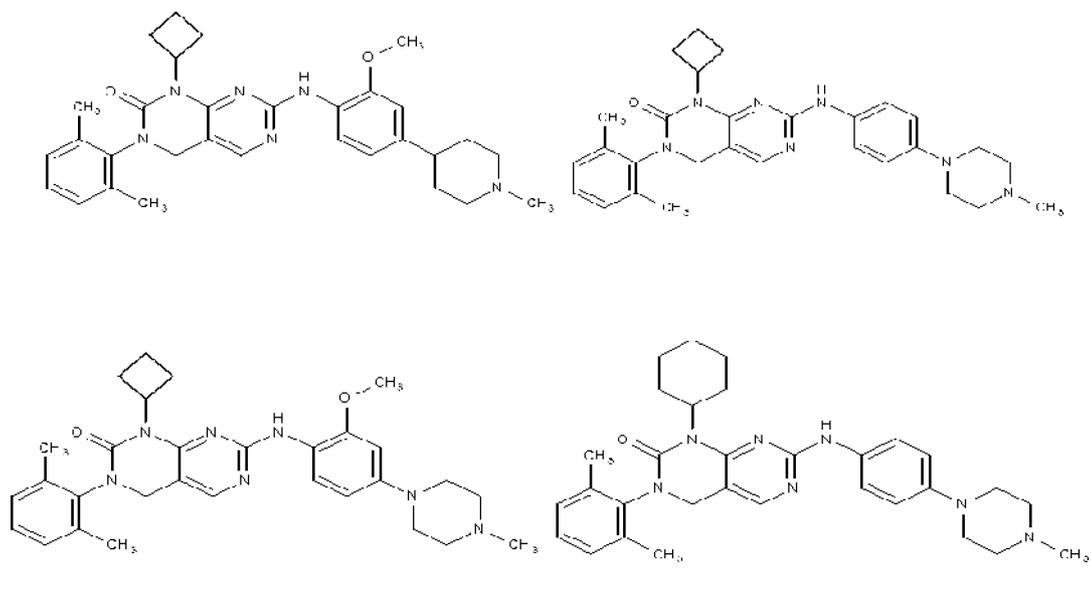
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00261] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



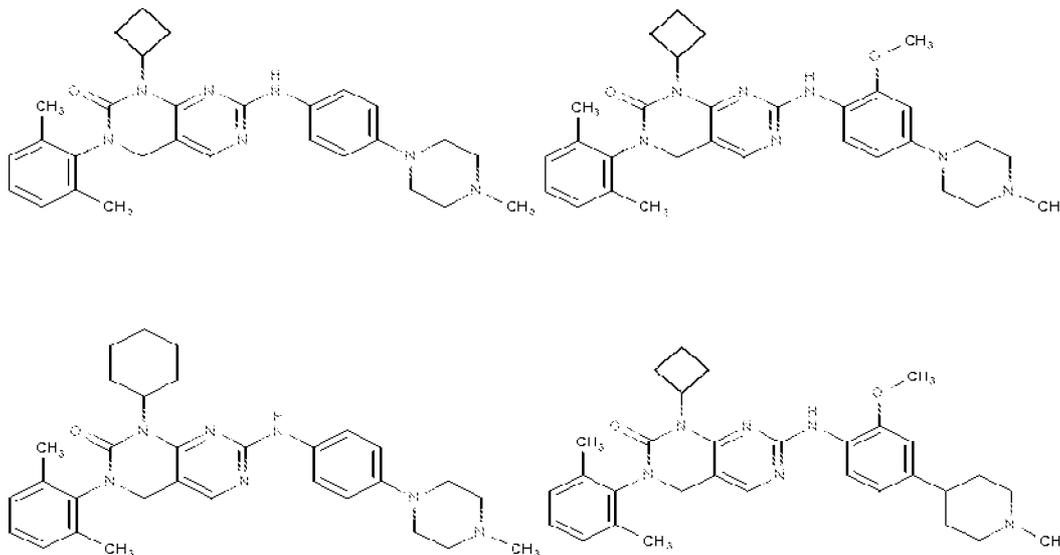
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00262] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



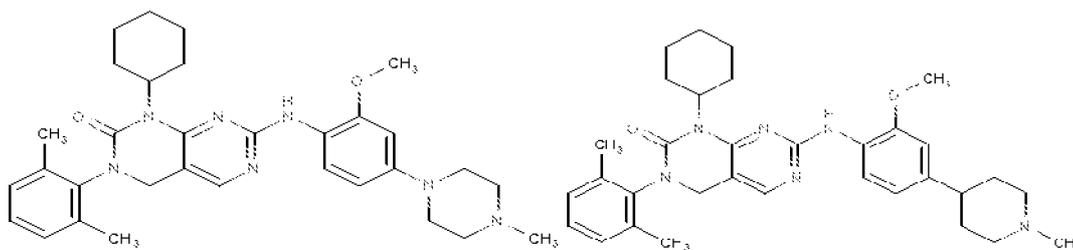
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00263] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



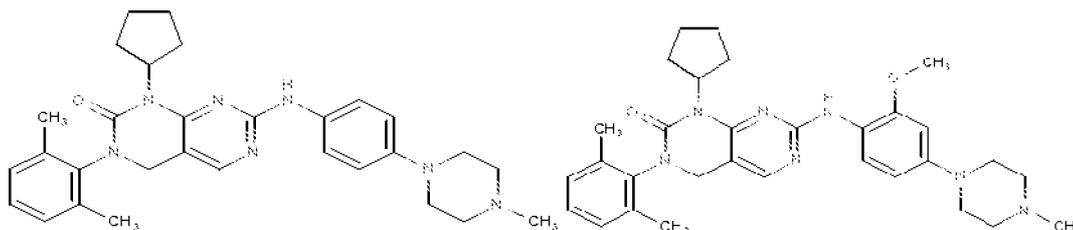
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00264] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (III) útil na presente invenção é da fórmula:



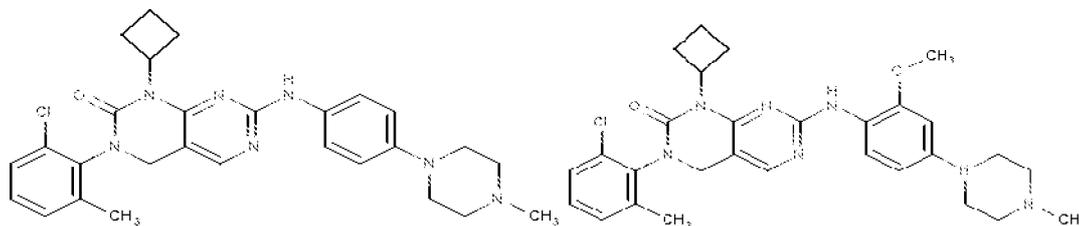
(YKL-06-063)

(YKL-06-064)



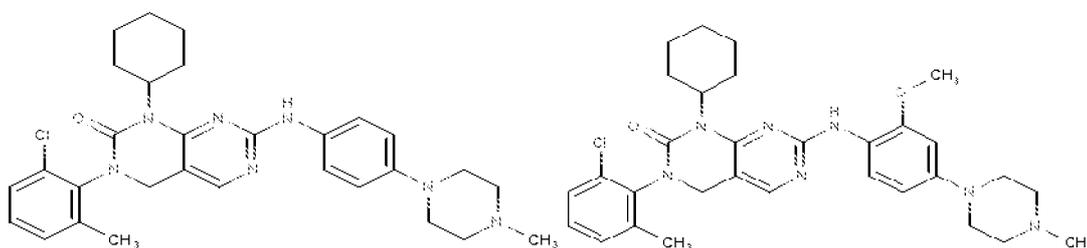
(YKL-06-075)

(YKL-06-076)



(YKL-06-088)

(YKL-06-089)



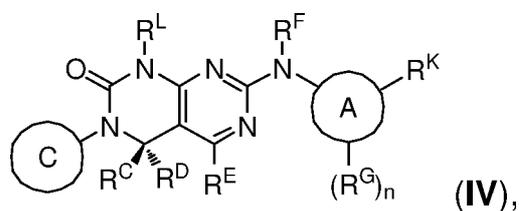
(YKL-06-090)

(YKL-06-091)

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (IV)

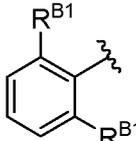
[00265] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (IV):

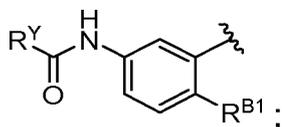


[00266] e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystal, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados e profármacos do mesmo,

[00267] em que:

[00268] R^L é alquila substituída ou não substituída;

[00269] anel C é fenila não substituída ou da fórmula:  ou



[00270] cada caso de R^{B1} é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^d)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^d)R^a, -C(=NR^d)OR^a, -C(=NR^d)N(R^d)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^d)₂, -NO₂, -NR^dC(=O)R^a, -NR^dC(=O)OR^a, -NR^dC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^d)₂;

[00271] cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre;

[00272] cada caso de R^d é independentemente hidrogênio, -C(=O)R^a, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^d são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00273] R^c é hidrogênio, halogênio, ou C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída;

[00274] R^D é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00275] R^E é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00276] R^F é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00277] anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

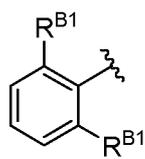
[00278] cada caso de R^G é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^b)₂;

[00279] n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

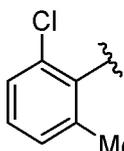
[00280] RK é metila não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, -OR^a, ou -N(R^c)₂, em que cada caso de R^c é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00281] RY é fenila substituída.

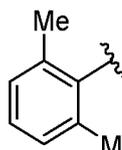
[00282] Fórmula (IV) inclui anel C. Em certas modalidades, anel C é fenila não substituída. Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



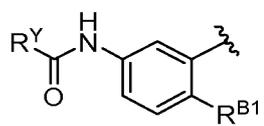
. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é -N(R^d)₂, em que cada caso de R^d é hidrogênio ou -C(=O)R^a. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é -NH(C(=O)R^a). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é -OR^a (por exemplo, -OH ou -OMe). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{B1} é -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^d)R^a, -C(=NR^d)OR^a, -C(=NR^d)N(R^d)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^d)₂, -NO₂, -NR^dC(=O)R^a, -NR^dC(=O)OR^a, -NR^dC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^d)₂. Em certas modalidades,



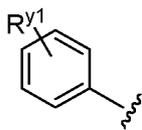
anel C é da fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da

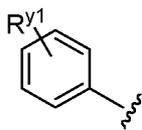


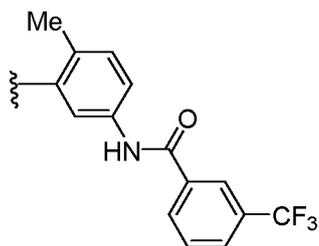
fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



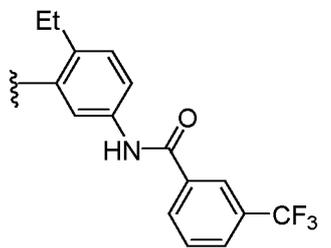
. Em certas modalidades, R^Y é fenila substituída. Em certas modalidades, R^Y é fenila substituída. Em certas modalidades,



RY é da fórmula: , em que R^{y1} é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{y1} é halogênio (por exemplo, Br, Cl, F). Em certas modalidades, R^{y1} é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^{y1} é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{y1} é metila substituída. Em certas modalidades, R^{y1} é metila. Em certas modalidades, R^{y1} é $-CF_3$. Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



. Em certas modalidades, anel C é da fórmula:

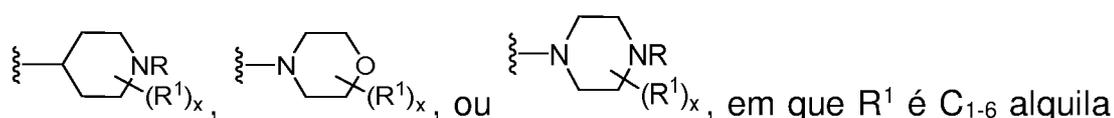


[00283] Fórmula (IV) inclui substituinte R^L . Em certas modalidades, R^L é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^L é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^L é metila. Em certas modalidades, R^L é metila não substituída. Em certas modalidades, R^L é metila substituída. Em certas modalidades, R^L é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^L é etila. Em certas modalidades, R^L é etila não substituída. Em certas modalidades, R^L é etila substituída. Em certas modalidades, R^L é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^L é propila. Em certas modalidades, R^L é isopropila. Em certas modalidades, R^L é bu-

tila substituída ou não substituída.

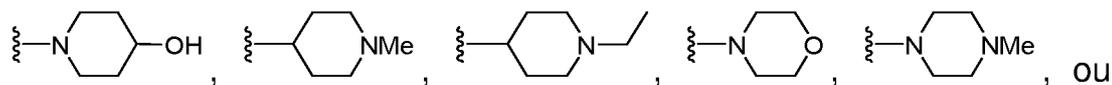
[00284] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (III) e (IV) incluem substituinte R^K ligado a anel A. Em certas modalidades, R^K é metila não substituída. Em certas modalidades, R^K é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^K é tetrahidropiranila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^K é piperidinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^K é morfolinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^K é piperazinila substituída ou não substituída. Em certas

modalidades, R^K é da fórmula:



em que R^1 é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída ou $-OR^{x1}$, em que R é hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou grupo de proteção de nitrogênio; R^{x1} é hidrogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída; e

x é 0, 1, 2, ou 3. Em certas modalidades, R^K é da fórmula:



ou

. Em certas modalidades, R^K é $-OR^a$ (por exemplo, $-OH$ ou $-OMe$). Em certas modalidades, R^K é $-N(R^c)_2$. Em certas modalidades, dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou

enxofre). Em certas modalidades, dois casos de R^c são tomados juntos com seus átomos de intervenção para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, RK é $-NMe_2$. Em certas modalidades, RK é $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$.

[00285] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem substituinte R^C . Em certas modalidades, R^C é hidrogênio. Em certas modalidades, R^C é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, R^C é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, R^C é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^C é metila. Em certas modalidades, R^C é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^C é etila. Em certas modalidades, R^C é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^C é isopropila não substituída.

[00286] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem substituinte R^D . Em certas modalidades, R^D é hidrogênio. Em certas modalidades, R^D é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, R^D é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, R^D é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^D é metila. Em certas modalidades, R^D é etila substituída ou não substituída.

da. Em certas modalidades, R^D é etila. Em certas modalidades, R^D é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^D é isopropila.

[00287] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem substituinte R^E . Em certas modalidades, R^E é hidrogênio. Em certas modalidades, R^E é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, R^E é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, R^E é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^E é metila. Em certas modalidades, R^E é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^E é etila. Em certas modalidades, R^E é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^E é isopropila.

[00288] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem substituinte R^F . Em certas modalidades, R^F é hidrogênio. Em certas modalidades, R^F é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, metila, etila, ou propila). Em certas modalidades, R^F é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^F é metila. Em certas modalidades, R^F é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^F é etila. Em certas modalidades, R^F é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^F é isopropila. Em certas modalidades, R^F é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, benzila (Bn), carbonato de t-butila (BOC ou Boc), carbamato de benzila (Cbz), carbonato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou *p*-toluenossulfonamida (Ts)).

[00289] Em certas modalidades, R^C , R^D , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em R^C , R^D , R^E , e R^F é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^C é C_{1-6} alquila subs-

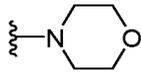
tituída ou não substituída; e R^D , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, R^C é metila não substituída; e R^D , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, R^C é isopropila não substituída; e R^D , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, R^D é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída; e R^C , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, R^E é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída; e R^C , R^D , e R^F são cada qual hidrogênio. Em certas modalidades, R^F é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída; e R^C , R^D , e R^E são cada qual hidrogênio.

[00290] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem anel A. Em certas modalidades, anel A é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, anel A não é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, anel A não é fenila substituída. Em certas modalidades, anel A não é fenila não substituída. Em certas modalidades, anel A é fenila não substituída. Em certas modalidades, anel A é fenila, e inclui um ou mais substituintes R^G . Em certas modalidades, anel A inclui um substituinte R^G . Em certas modalidades, anel A inclui dois substituintes R^G . Em certas modalidades, anel A é arila policíclica substituída ou não substituída (por exemplo, naftaleno ou antraceno). Em certas modalidades, anel A é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, anel A é furano substituído ou não substituído. Em certas modalidades, anel A é tiofeno substituído ou não substituído. Em certas modalidades, anel A é pirrol substituído ou não substituído. Em certas modalidades, anel A é pirazol substituído ou não substituído. Em certas modalidades, anel A é pirazol. Em certas modalidades, anel A é piridinila substituída ou não substituída. Em

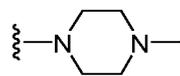
certas modalidades, anel A é piridinila. Em certas modalidades, anel A é heteroarila policíclica substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre).

[00291] Como geralmente definido aqui, Fórmulas (II), (III), e (IV) incluem um ou mais casos de substituinte R^G . Em certas modalidades, n é 0. Em certas modalidades, n é 1. Em certas modalidades, n é 2. Em certas modalidades, n é 3. Em certas modalidades, n é 4. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é I. Em certas modalidades, pelo menos um R^G é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é C_{1-3} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é metila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é metila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CF_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é etila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é etila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é etila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é propila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{2-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo,

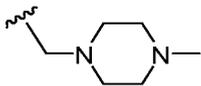
C₂₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída compreendendo zero, uma ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é morfolinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo me-

nos um caso de R^G é da fórmula: . Em certas modalidades,

pelo menos um caso de R^G é piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é da fórmula:



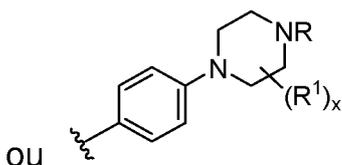
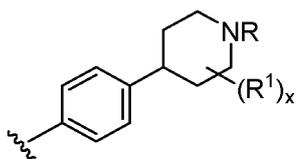
. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é da

fórmula: . Em certas modalidades, pelo menos um caso

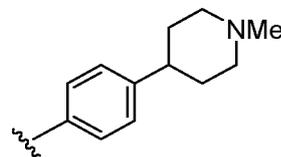
de R^G é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é benzila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^B é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos

um caso de R^G é $-OR^a$, em que R^a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, $-OH$ ou $-OMe$). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-O(Pr)$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-O(iPr)$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^b)_2$.

[00292] Em certas modalidades, anel A com substituinte RK é da fórmula:

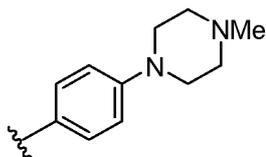


. Em certas modalidades,

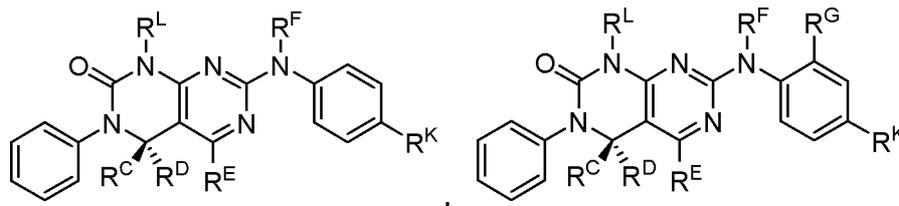


anel A com substituinte RK é da fórmula:

ou

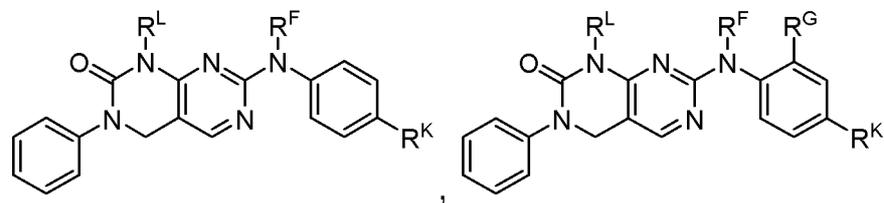


[00293] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



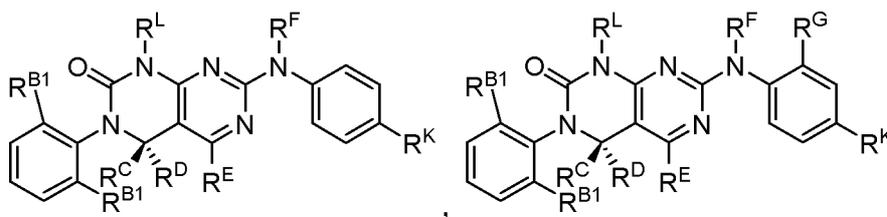
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00294] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



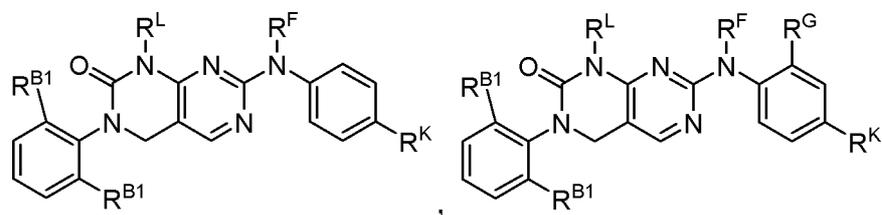
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00295] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



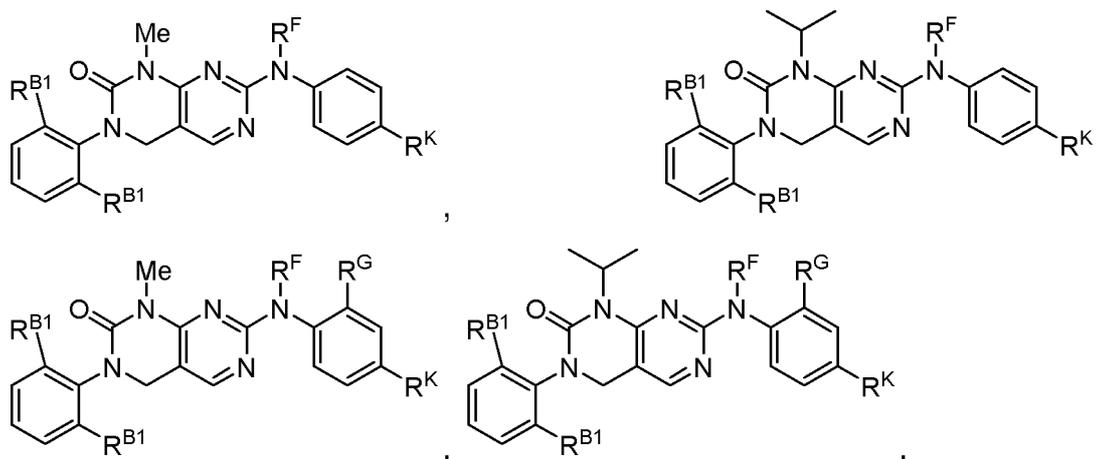
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00296] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



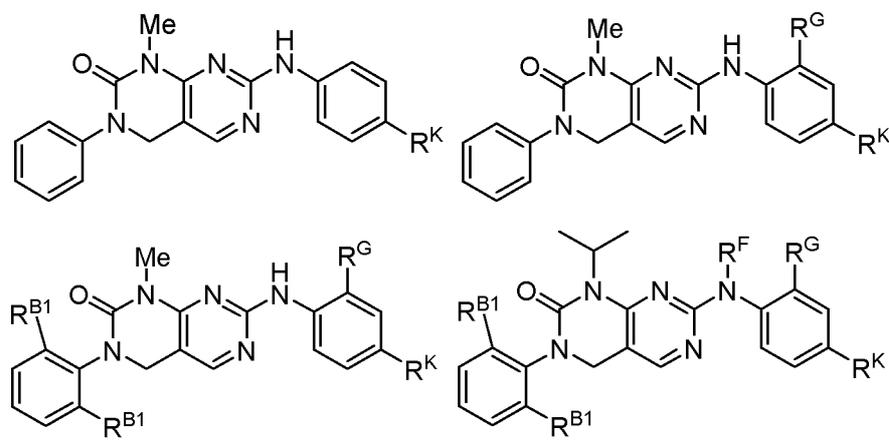
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00297] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



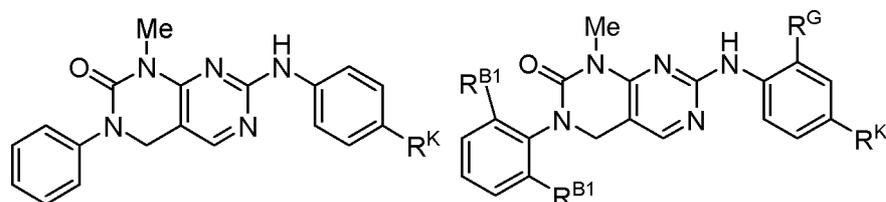
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

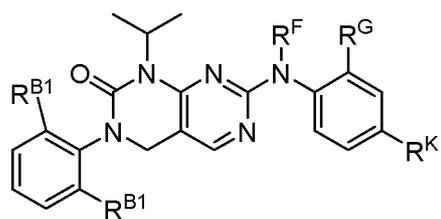
[00298] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

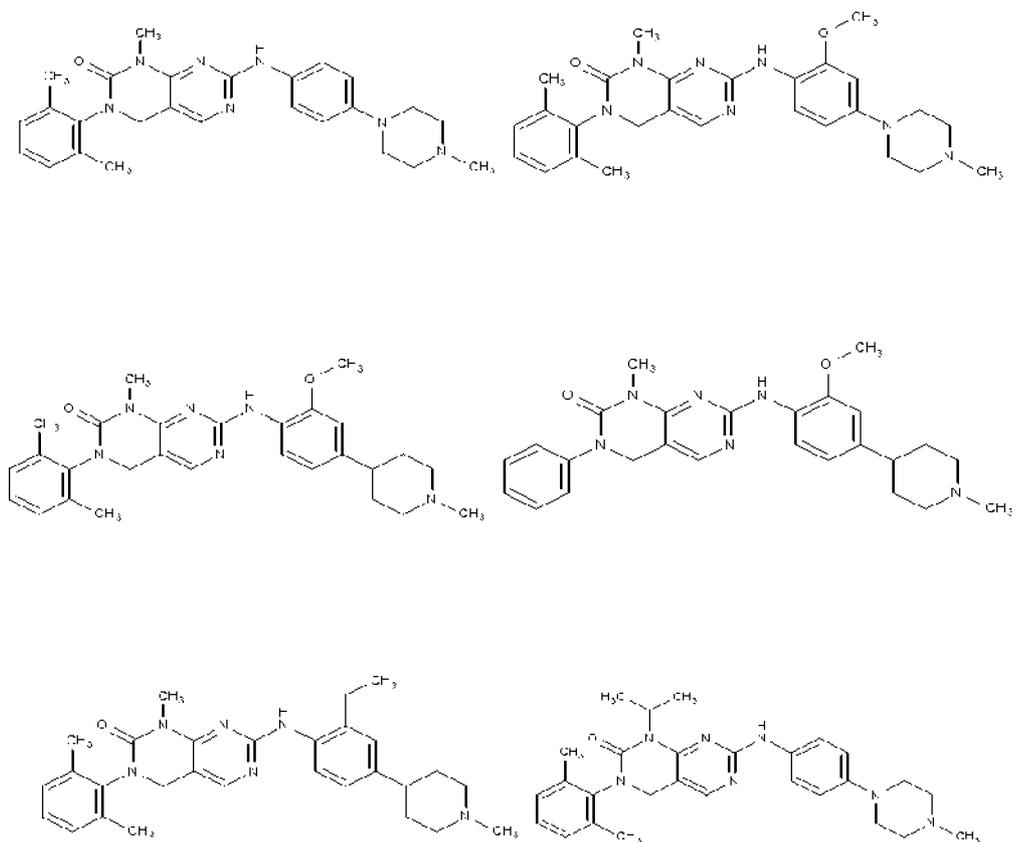
[00299] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:

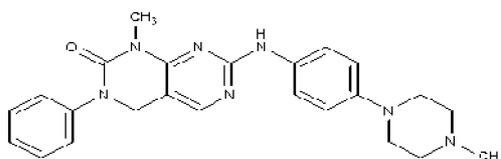
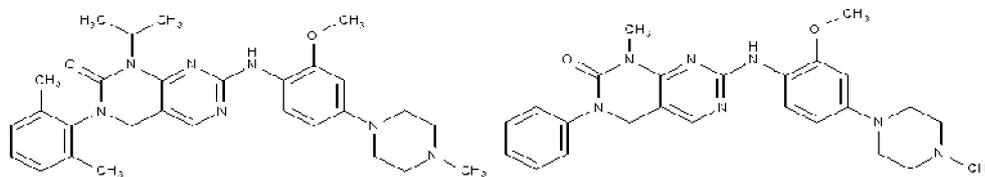




ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

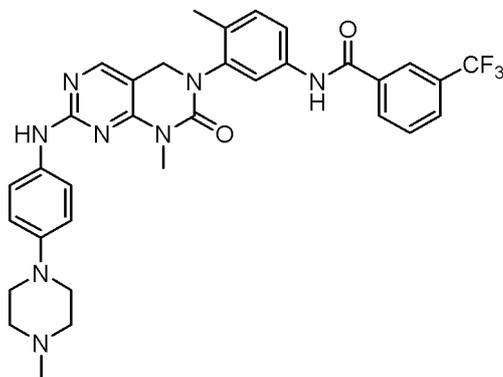
[00300] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:





ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

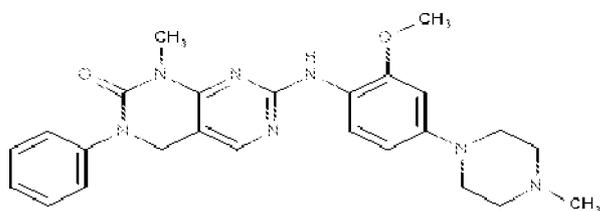
[00301] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



(HG-11-23-01),

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

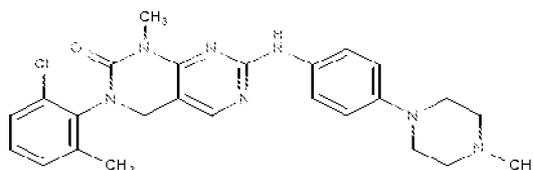
[00302] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:



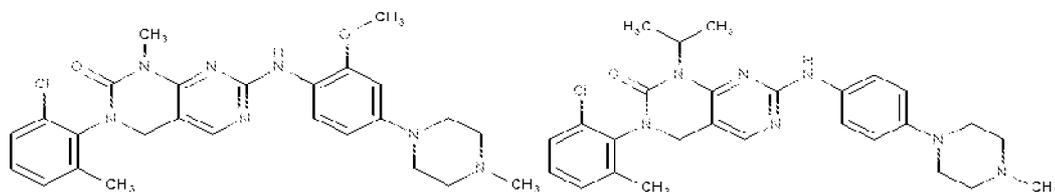
(HG-11-139-02),

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00303] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:

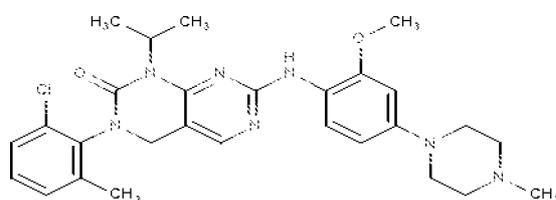


(YKL-06-084)

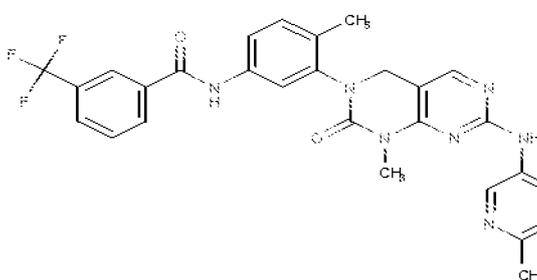


(YKL-06-085)

(YKL-06-086)



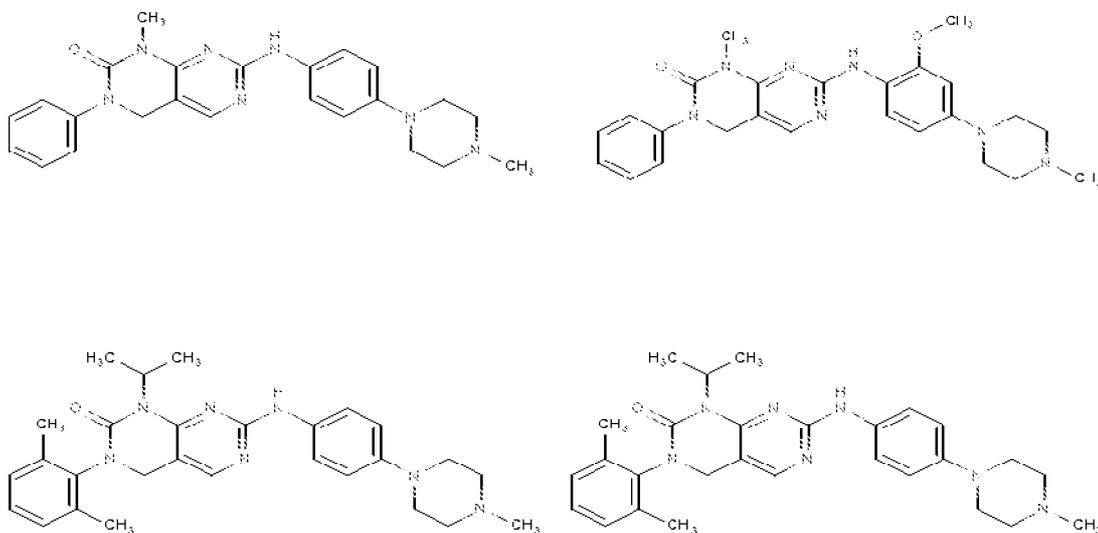
(YKL-06-087)

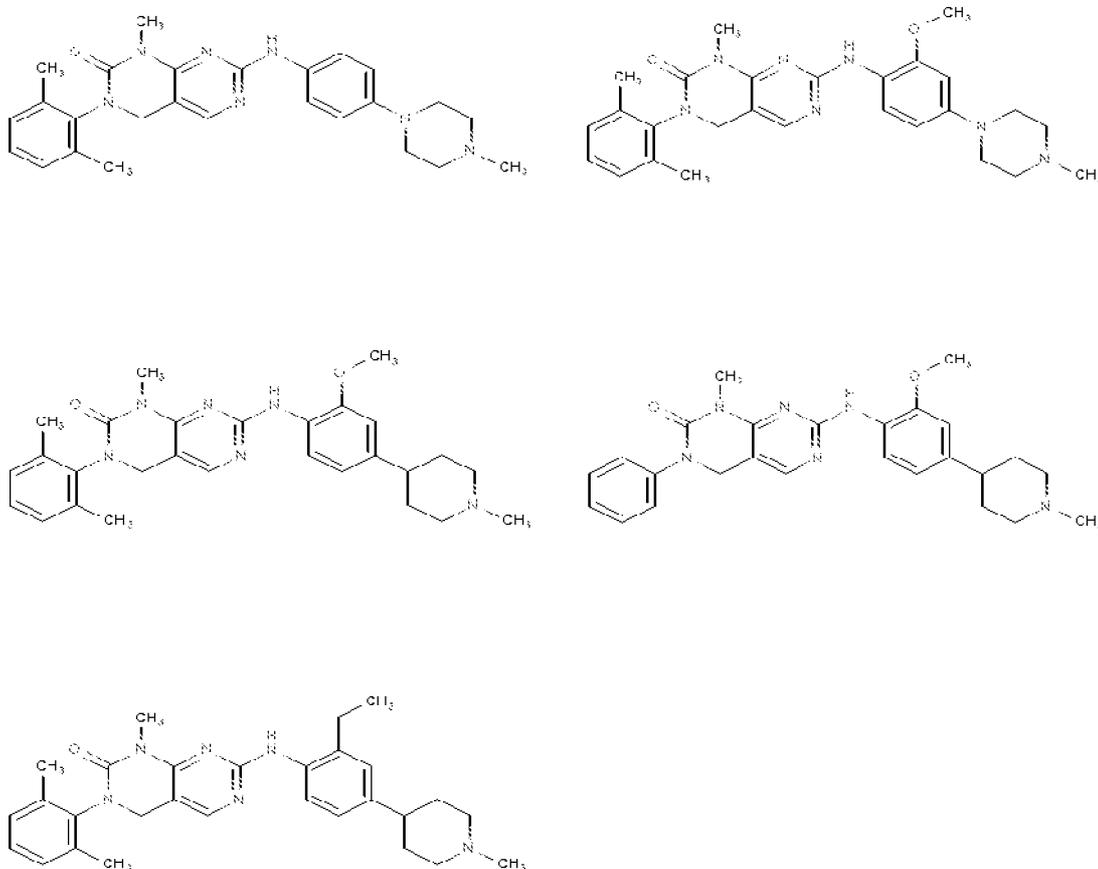


(HG-4-34-01),

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

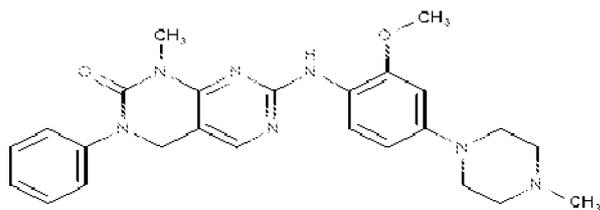
[00304] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção é da fórmula:





ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00305] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (IV) útil na presente invenção não é da fórmula:



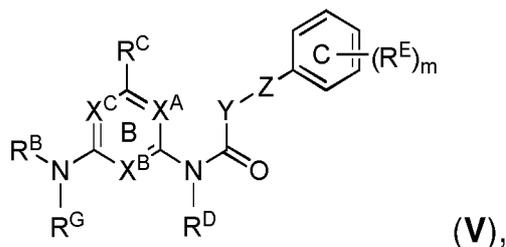
(HG-11-139-02),

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-

crystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (V)

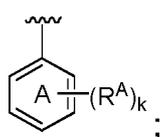
[00306] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (V):



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystal, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo,

[00307] em que:

[00308] R^G é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou da fórmula:



[00309] cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂, ou dois grupos RA são unidos para

formar um anel carbocíclico substituído ou não substituído, um anel heterocíclico substituído ou não substituído, anel arila substituída ou não substituída, ou anel heteroarila substituída ou não substituída;

[00310] cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos RA são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00311] k é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

[00312] R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00313] cada de X^A , X^B , e X^C é independentemente N ou CR^X , em que cada caso de R^X é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[00314] ou: X^B é CR^X , e R^G e R^X de X^B são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substi-

tuída ou não substituída;

[00315] R^C é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[00316] R^D é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00317] Y é $-O-$ ou $-NR^Y-$, em que RY é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

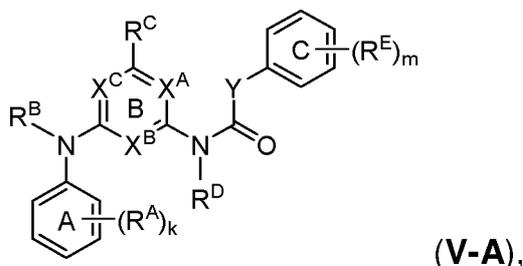
[00318] Z é uma ligação ou $-C(R^Z)_2-$, em que cada caso de R^Z é independentemente hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

[00319] cada caso de R^E é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2OR^a$,

$\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$; e

[00320] m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

[00321] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (V) útil na presente invenção é de Fórmula (V-A):



[00322] ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo, em que:

[00323] cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{SR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$;

[00324] cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos RA são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou

não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00325] k é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

[00326] R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00327] cada de X^A , X^B , e X^C é independentemente N ou CR^X , em que cada caso de R^X é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[00328] R^C é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[00329] R^D é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

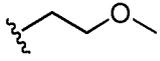
[00330] Y é $-O-$ ou $-NR^Y-$, em que RY é hidrogênio, acila substituída

ou não substituída, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

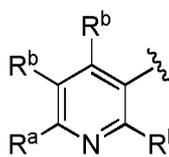
[00331] cada caso de R^E é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂; e

[00332] m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

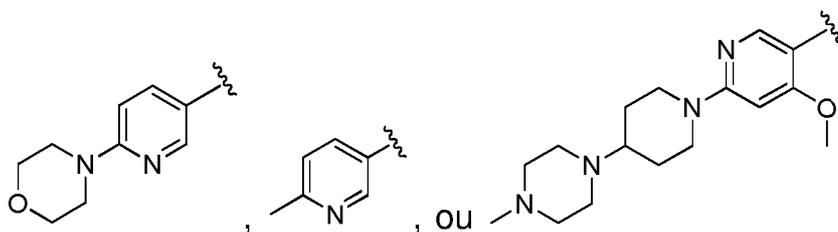
[00333] Fórmula (V) inclui substituinte R^G. Em certas modalidades, R^G é hidrogênio. Em certas modalidades, R^G é alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é C₁₋₆ alquila substituída (por exemplo, -CF₃, perfluoroetila, perfluoropropila, perfluorobutila, Bn, ou C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um caso de halogênio e/ou -OR^a). Em certas modalidades, R^G é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um caso de -OR^a, opcionalmente em que R^a é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G

é da fórmula: . Em certas modalidades, R^G é C₁₋₆ alquila não substituída (por exemplo, Me, Et, Pr, ou Bu). Em certas modalidades, R^G é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^G é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^G é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^G é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não

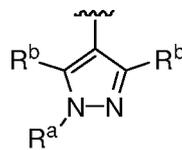
substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^G é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, substituída ou não substituída, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^G é 2-piridila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é 3-piridila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é da fórmula:



, em que R^a é hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, -OH, -O (C_{1-6} alquila substituída ou não substituída), ou heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, -OH, ou -O (C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^G é da fórmula:



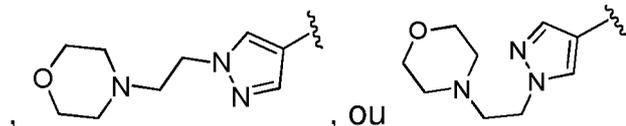
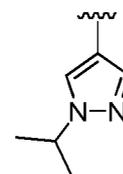
. Em certas modalidades, R^G é 4-piridila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é 1-pirazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é 3-pirazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é 4-pirazolila substituída ou não substituída.



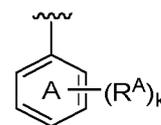
Em certas modalidades, R^G é da fórmula: , em que R^a é

hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio, ou -(C₁₋₆ alquilenos substituído ou não substituído)-(heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre); e cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OH, ou -O(C₁₋₆ alquila substituída

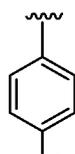
ou não substituída). Em certas modalidades, R^G é da fórmula:



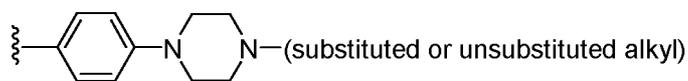
, ou . Em certas modalidades, R^G é furanila substituída ou não substituída, tienila substituída ou não substituída, pirrolila substituída ou não substituída, imidazolila substituída ou não substituída, oxazolila substituída ou não substituída, isoxazolila substituída ou não substituída, tiazolila substituída ou não substituída, isotiazolila substituída ou não substituída, ou tetrazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é pirazinila substituída ou não substituída, pirimidinila substituída ou não substituída, ou piridazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^G é heteroarila de 9 a 10 membros, bicíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.



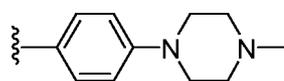
[00334] Em certas modalidades, R^G é da fórmula: . Anel A é não substituído (por exemplo, quando k for 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^A (por exemplo, quando k for 1, 2, 3, 4, ou 5). Em certas modalidades, anel A é um anel fenila não substituído. Em certas modalidades, anel A é um anel fenila substituído. Em certas



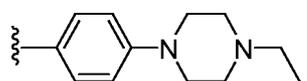
modalidades, anel A é da fórmula: R^A , opcionalmente em que R^A é anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, anel A é da fórmula:



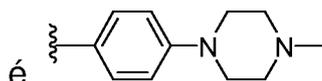
, por exemplo,



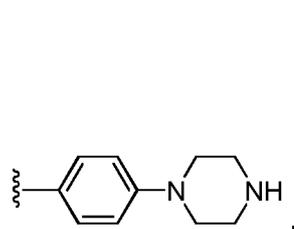
ou



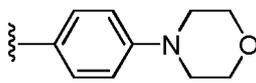
. Em certas modalidades, R^G



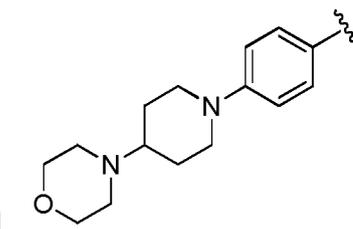
é . Em certas modalidades, anel A é da fórmula:



,



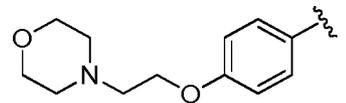
ou



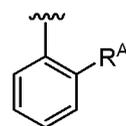
. Em

certas modalidades, anel A é da fórmula: R^A , opcionalmente em que R^A é halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou $-OR^a$.

Em certas modalidades, anel A é da fórmula:

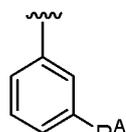


Em certas modalidades, anel A é da fórmula:



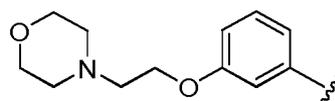
. Em certas mo-

dalidades, anel A é da fórmula:



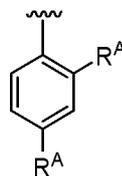
, opcionalmente em que R^A é halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou $-OR^a$. Em cer-

tas modalidades, anel A é da fórmula:



. Em cer-

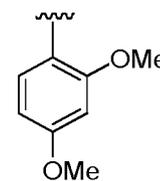
tas modalidades, anel A é da fórmula:



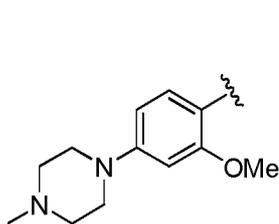
, opcionalmente em que

cada caso de R^A é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, ou anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em

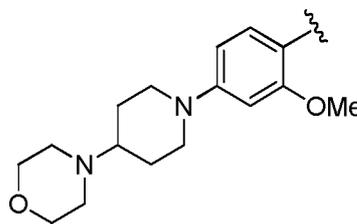
certas modalidades, anel A é da fórmula:



,

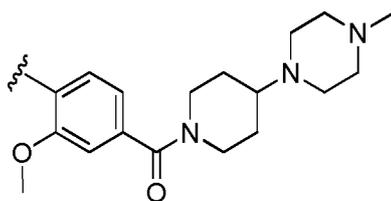


,

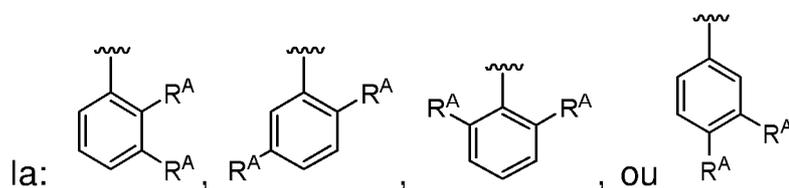


,

OU



. Em certas modalidades, anel A é da fórmula:



la:

,

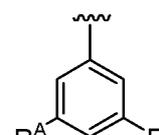
,

,

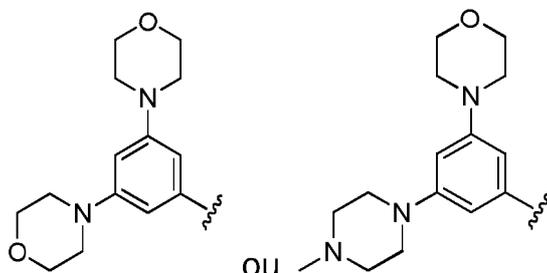
ou

,

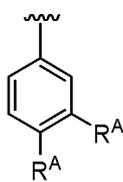
. Em certas modali-

dades, anel A é da fórmula: , opcionalmente em que cada caso de R^A é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, $-OR^a$, ou anel heterocíclico de 5 a 6 membros, mono-

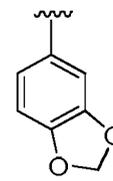
cíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, anel A é da fórmula:



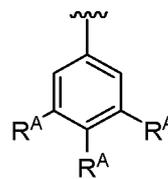
. Em certas modalidades, anel A é



da fórmula: R^A , em que os dois casos de R^A são unidos para formar um anel carbocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel carbocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros, substituído ou não substituído), anel heterocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre), anel arila substituído ou não substituído (por exemplo, anel fenila substituído ou não substituído), ou anel heteroarila substituído ou não substituído (por exemplo, anel heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 6 membros, em que um ou dois átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou

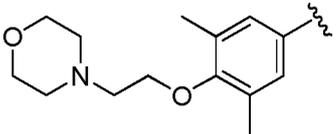


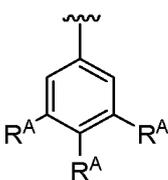
enxofre). Em certas modalidades, anel A é da fórmula:

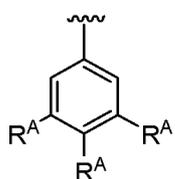


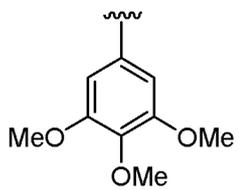
certas modalidades, anel A é da fórmula: R^A , opcionalmente em que cada caso de R^A é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila,

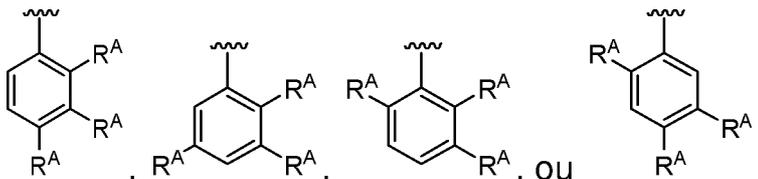
substituída ou não substituída, $-OR^a$, ou anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, anel A é da

fórmula:  . Em certas modalidades, anel A é da

fórmula:  , em que cada caso de R^A é independentemente -

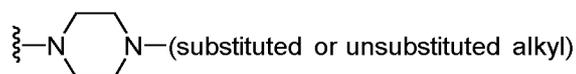
OR^a . Em certas modalidades, anel A é da fórmula:  , em que cada caso de R^A é independentemente -O(alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, anel A é da fórmula:

 . Em certas modalidades, anel A é da fórmula:

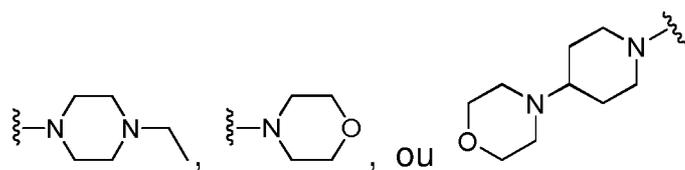
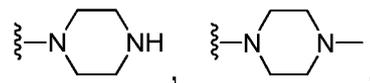
 .

[00335] Na Fórmula (V), anel A pode incluir um ou mais substituintes R^A . Em certas modalidades, todos os casos de R^A são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^A são diferentes. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso

de R^A é $-CF_3$, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é da fórmula:

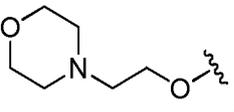


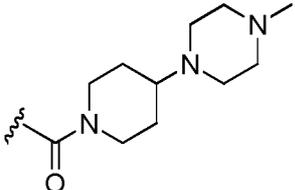
Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é da fórmula:



Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OR^a$. Em certas modalidades,

pelo menos um caso de R^A é -OH. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -O(alquila substituída ou não substituída), tal como -O(C_{1-6} alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -OMe,

-OEt, -OPr, -OBu, -OBn, ou ). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -O(fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, -OPh)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -SR^a (por exemplo, -SH, -S(C_{1-6} alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -SMe, -SEt, -SPr, -SBu, ou -SBn), ou -S(fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, -SPh)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -N(R^a)₂ (por exemplo, -NH₂, -NH(C_{1-6} alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -NHMe), ou -N(C_{1-6} alquila substituída ou não substituída)-(C_{1-6} alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -NMe₂)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, ou -C(=NR^a)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -C(=O)R^a ou -C(=O)OR^a. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -C(=O)N(R^a)₂ (por exemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -

C(=O)NMe₂, ou ). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, ou -NR^aC(=O)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂.

[00336] Cada caso de R^A , R^C , R^E , e R^X pode independentemente incluir um ou mais substituintes R^a . Em certas modalidades, todos os casos de R^a são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^a são diferentes. Em certas modalidades, pelo menos um

caso de R^a é H. Em certas modalidades, cada caso de R^a é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é acila substituída ou não substituída (por exemplo, acetila). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é -CH₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é -CF₃, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila,

trifenilmetila, acetila, ou Ts) quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é um grupo de proteção de oxigênio (por exemplo, silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla) quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^a é um grupo de proteção de enxofre (por exemplo, acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila) quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^a são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, dois casos de R^a são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído (por exemplo, anel heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 6 membros, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre).

[00337] Em certas modalidades, k é 0. Em certas modalidades, k é 1. Em certas modalidades, k é 2. Em certas modalidades, k é 3. Em certas modalidades, k é 4. Em certas modalidades, k é 5.

[00338] Fórmula (V) inclui substituinte R^B sobre o átomo de nitrogênio que conecta anéis A e B. Em certas modalidades, R^B é hidrogênio. Em certas modalidades, R^B é acila substituída ou não substituída (por exemplo, acetila). Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, $-CH_3$, $-CF_3$, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn). Em certas modalidades, R^B é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts).

[00339] Fórmula (V) inclui um anel heteroarila como anel B que inclui porções X^A , X^B , e X^C no sistema de anel heteroarila. Em certas modalidades, X^A é CR^X , e cada de X^B e X^C é N. Em certas modalidades, X^A é CH, e cada de X^B e X^C é N. Em certas modalidades, X^B é CR^X , e cada de X^A e X^C é N. Em certas modalidades, X^B é CH, e cada de X^A e X^C é N. Em certas modalidades, X^C é CR^X , e cada de X^A e X^B é N. Em certas modalidades, X^C é CH, e cada de X^A e X^B é N. Em certas modalidades, X^A é N, e cada de X^B e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^A é N, e cada de X^B e X^C é CH. Em certas modalidades, X^B é N, e cada de X^A e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^B é N, e cada de X^A e X^C é CH. Em certas modalidades, X^C é N, e cada de X^A e X^B é independentemente CR^X . Em certas modalidades, X^C é N, e cada de X^A e X^B é CH. Em certas modalidades, cada de X^A , X^B , e X^C é independentemente CR^X . Em certas modalidades, cada de X^A , X^B , e X^C é CH.

[00340] Em certas modalidades, X^B é CR^X , e R^G e R^X de X^B são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído (por exemplo, anel heterocíclico de 5 a 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que pelo menos um átomo no sistema de anel heterocíclico é nitrogênio). Em certas modalidades, X^B é CR^X , e R^G e R^X de X^B são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído (por exemplo, anel heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 6 membros, em que um ou dois átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que pelo menos um átomo no sistema de anel heteroarila é nitrogênio). Em certas modalidades, X^B é CR^X , e R^G e R^X de X^B são unidos para formar anel pirrolila substituído ou não substituído.

[00341] Em certas modalidades, todos os casos de R^X são os

mesmos. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^X são diferentes. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é $-CF_3$, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutyla, ou Bn. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é $-OR^a$

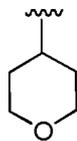
(por exemplo, -OH, -O(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -OMe, -OEt, -OPr, -OBu, ou -OBn), ou -O(fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, -OPh)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -SR^a (por exemplo, -SH, -S(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -SMe, -SEt, -SPr, -SBu, ou -SBn), ou -S(fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, -SPh)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -N(R^a)₂ (por exemplo, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -NHMe), ou -N(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída)-(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -NMe₂)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, ou -C(=NR^a)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, ou -C(=O)N(R^a)₂ (por exemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, ou -C(=O)NMe₂). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, ou -NR^aC(=O)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^X é -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂.

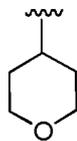
[00342] Fórmula (V) inclui substituinte R^C sobre anel B. Em certas modalidades, R^C é hidrogênio. Em certas modalidades, R^C é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, R^C é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^C é -CH₃. Em certas modalidades, R^C é -CF₃, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn. Em certas modalidades, R^C é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^C é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^C é carbociclila substituída ou não substituída (por exem-

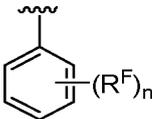
plo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^C é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^C é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^C é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^C é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^C é $-OR^a$ (por exemplo, $-OH$, $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-OBu$, ou $-OBn$), ou $-O$ (fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-OPh$)). Em certas modalidades, R^C é $-SR^a$ (por exemplo, $-SH$, $-S(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-SMe$, $-SEt$, $-SPr$, $-SBu$, ou $-SBn$), ou $-S$ (fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-SPh$)). Em certas modalidades, R^C é $-N(R^a)_2$ (por exemplo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-NHMe$), ou $-N(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída)-(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-NMe_2$)). Em certas modalidades, R^C é $-CN$, $-SCN$, ou $-NO_2$. Em certas modalidades, R^C é $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, ou $-C(=NR^a)N(R^a)_2$. Em certas modalidades, R^C é $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, ou $-C(=O)N(R^a)_2$ (por exemplo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NMe_2$). Em certas modalidades, R^C é $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, ou $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$. Em certas modalidades, R^C é $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$.

[00343] Fórmula (V) inclui substituinte R^D sobre um átomo de nitro-

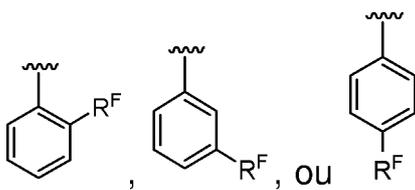
gênio da porção de carbamato ou ureia. Em certas modalidades, R^D é hidrogênio. Em certas modalidades, R^D é alquila substituída ou não substituída, tal como C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, $-CH_3$, $-CF_3$, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn). Em certas modalidades, R^D é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^D é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^D é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^D é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^D é oxetanila substituída ou não substituída, azetidínica substituída ou não substituída, tetra-hidrofuranila substituída ou não substituída, tetra-hidropiranila substituída ou não substituída, pirrolidinila substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, piperazinila substituída ou não substituída, ou morfolinila substituída ou não substituída. Em certas

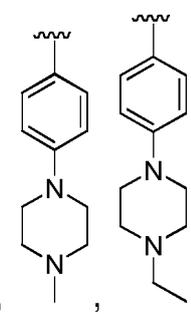
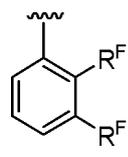


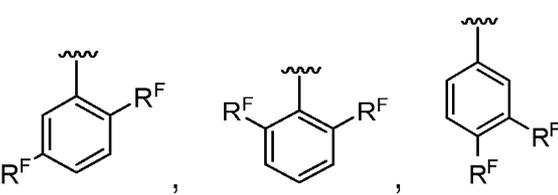
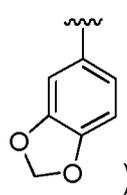
modalidades, R^D é da fórmula: . Em certas modalidades, R^D é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, R^D é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^D é da

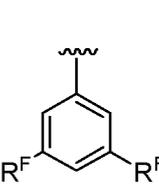
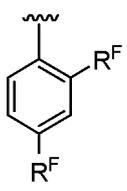
fórmula: , em que cada caso de R^F é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída

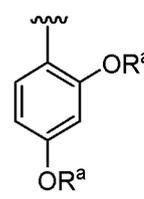
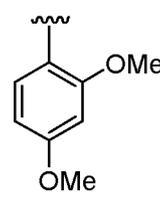
ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$; e n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em certas

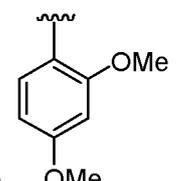
modalidades, R^D é da fórmula:  (por exem-

plo, , ). Em certas modalidades, R^D é da fórmula:

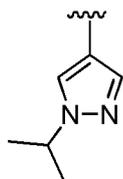
 (por exemplo, ) , ou

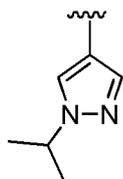
). Em certas modalidades, R^D é da fórmula:  , por

exemplo,  (por exemplo, ). Em certas modalida-

des, R^D é da fórmula . Em certas modalidades, R^D é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6

membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, R^D é 1-pirazolila substituída ou não substituída, 3-pirazolila substituída ou não substituída, ou 4-pirazolila substituída ou não substituída



(por exemplo, ). Em certas modalidades, R^D é furanila substituída ou não substituída, tienila substituída ou não substituída, pirrolila substituída ou não substituída, imidazolila substituída ou não substituída, oxazolila substituída ou não substituída, isoxazolila substituída ou não substituída, tiazolila substituída ou não substituída, isotiazolila substituída ou não substituída, ou tetrazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^D é piridila substituída ou não substituída, pirazinila substituída ou não substituída, pirimidinila substituída ou não substituída, ou piridazinila substituída ou não substituída.

[00344] Em certas modalidades, R^D é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts).

[00345] Fórmula (V) inclui porção divalente Y. Em certas modalidades, Y é -O-. Em certas modalidades, Y é -NR^Y-. Em certas modalidades, Y é -NH-.

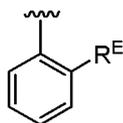
[00346] Em certas modalidades, R^Y é hidrogênio. Em certas modalidades, R^Y é acila substituída ou não substituída (por exemplo, acetila). Em certas modalidades, R^Y é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída (por exemplo, -CH₃, -CF₃, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn). Em certas modalidades, R^Y é um grupo de proteção de nitrogênio (por exemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts).

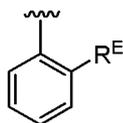
[00347] Fórmula (**V**) inclui porção divalente Z. Em certas modalidades, Z é uma ligação. Em certas modalidades, Z é $-C(R^Z)_2-$. Em certas modalidades, Z é $-CH_2-$. Em certas modalidades, Z é $-CHF-$ ou $-CF_2-$.

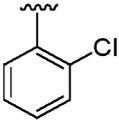
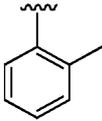
[00348] Em certas modalidades, os dois casos de R^Z são os mesmos. Em certas modalidades, os dois casos de R^Z não são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^Z é hidrogênio. Em certas modalidades, cada caso de R^Z é hidrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^Z é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^Z é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída (por exemplo, $-CH_3$, $-CF_3$, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn).

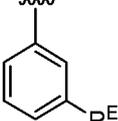
[00349] Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-N(R^Y)-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-NH-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-N(Me)-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-O-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-N(R^Y)-C(R^Z)_2-$ (por exemplo, $-N(R^Y)-CH_2-$). Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-NH-CH_2-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-N(Me)-CH_2-$. Em certas modalidades, $-Y-Z-$ é $-O-C(R^Z)_2-$ (por exemplo, $-O-CH_2-$).

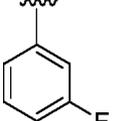
[00350] Fórmula (**V**) inclui um anel fenila como anel C, que é não substituído (por exemplo, quando m for 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^E (por exemplo, quando m for 1, 2, 3, 4, ou 5). Em certas modalidades, anel C é um anel fenila não substituído. Em certas modalidades, anel C é um anel fenila substituído. Em certas modalida-

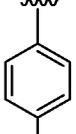


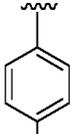
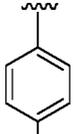
des, anel C é da fórmula: , opcionalmente em que R^E é halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2OR^a$, $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-CN$, $-SCN$, ou $-NO_2$. Em certas modali-

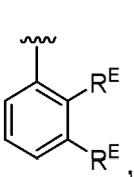
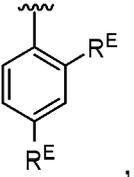
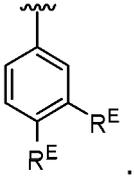
dades, anel C é da fórmula:  ou  . Em certas modalida-

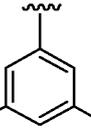
des, anel C é da fórmula:  , opcionalmente em que RE é halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, -NR^aS(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂OR^a, -NR^aS(=O)₂N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modali-

dades, anel C é da fórmula:  F. Em certas modalidades, anel C é

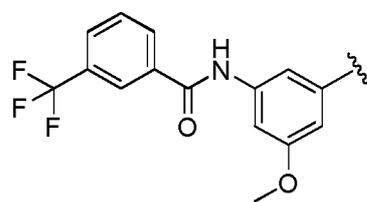
da fórmula:  RE , opcionalmente em que RE é halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, -NR^aS(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂OR^a, -NR^aS(=O)₂N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modalidades, anel C é

da fórmula:  Cl ou  CN . Em certas modalidades, anel C é da fórmu-

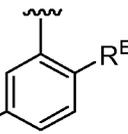
la:  RE,  RE, ou  RE . Em certas modalidades, anel C é da

fórmula: , opcionalmente em que cada caso de R^E é independentemente halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, -NR^aS(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂OR^a, -NR^aS(=O)₂N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -CN, -SCN, ou -NO₂. Em

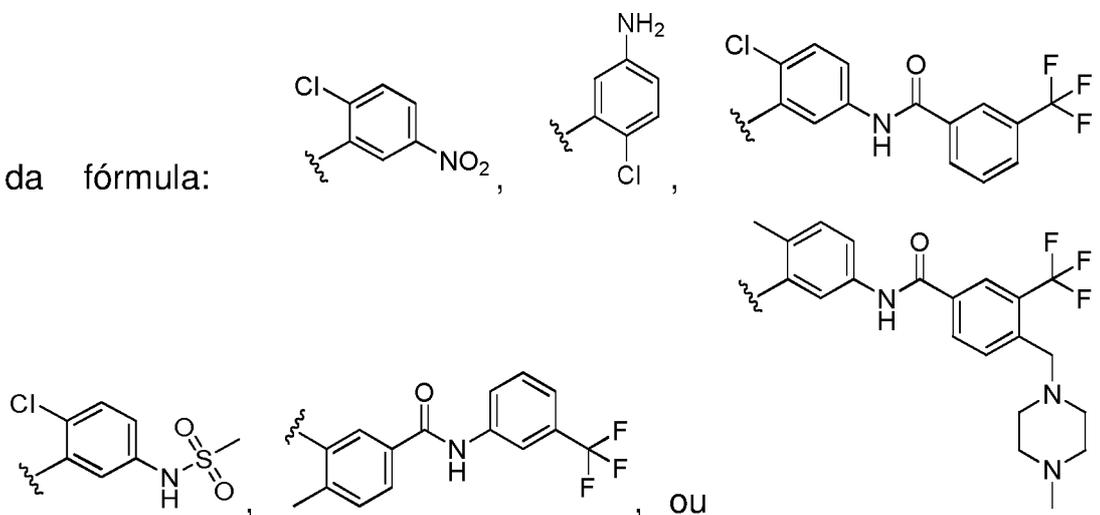
certas modalidades, anel C é da fórmula:



. Em

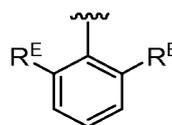
certas modalidades, anel C é da fórmula: , opcionalmente em que cada caso de R^E é independentemente halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, -NR^aS(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂OR^a, -NR^aS(=O)₂N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modalidades, anel C é

da fórmula:



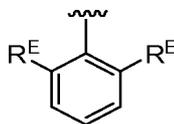
, ou

Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



. Em certas

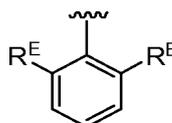
modalidades, anel C é da fórmula:



, em que cada caso de

R^E é independentemente alquila substituída ou não substituída. Em

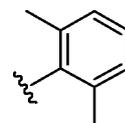
certas modalidades, anel C é da fórmula:



, em que cada

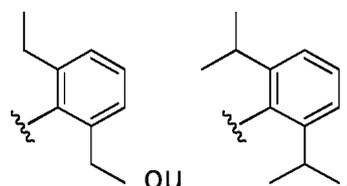
caso de R^E é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2OR^a$, $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-CN$, $-$

SCN , ou $-NO_2$. Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



.

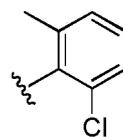
Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



ou

.

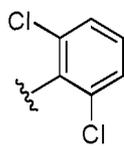
Em certas modalidades, anel C é da fórmula:



Cl

. Em certas mo-

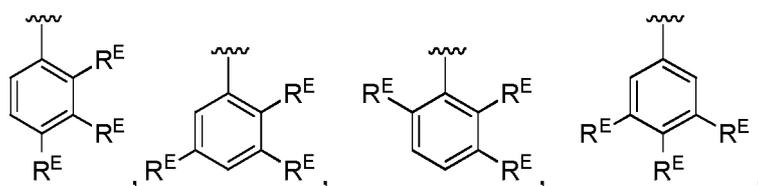
dalidades, anel C é da fórmula:



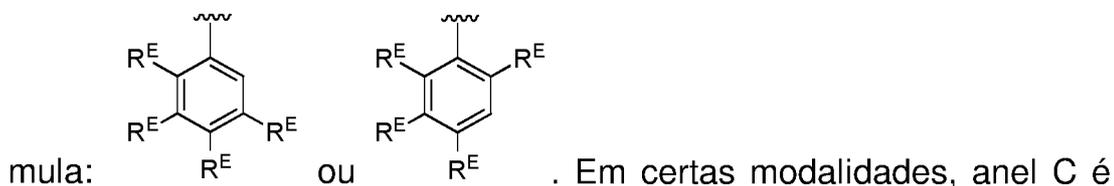
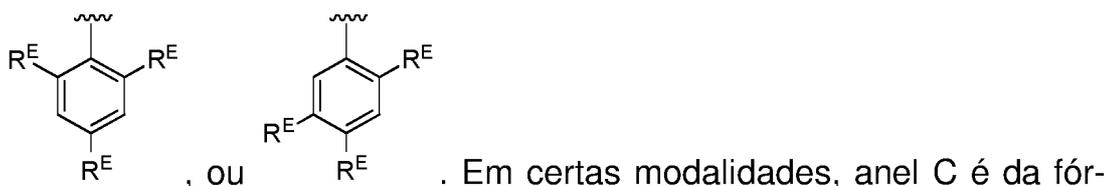
Cl

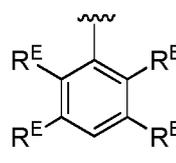
. Em certas modalidades, anel

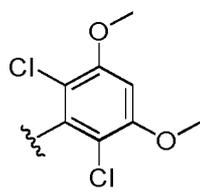
C é da fórmula:

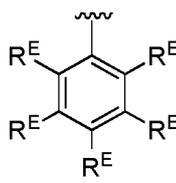


,



da fórmula:
 
 , opcionalmente em que cada caso de R^E é independentemente halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, -NR^aS(=O)N(R^a)₂, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂OR^a, -NR^aS(=O)₂N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -CN, -SCN, ou -NO₂. Em

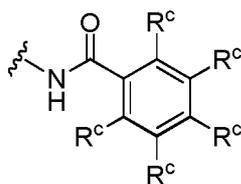
certas modalidades, anel C é da fórmula:
 
 . Em certas

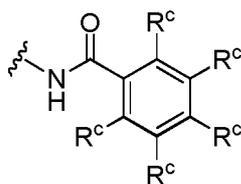
modalidades, anel C é da fórmula:
 
 .

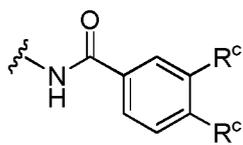
[00351] Na Fórmula (V), anel C pode incluir um ou mais substituintes R^E. Em certas modalidades, todos os casos de R^E são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^E são diferentes. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -CH₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -CF₃, etila não substituída, perfluoroetila, propila não substituída,

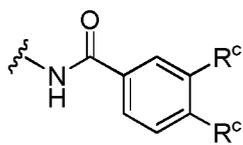
da, perfluoropropila, butila não substituída, perfluorobutila, ou Bn. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é alquenila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquenila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é alquinila substituída ou não substituída (por exemplo, C_{1-6} alquinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila de 3 a 7 membros, monocíclica, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é heterociclila substituída ou não substituída (por exemplo, heterociclila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila de 6 a 10 membros, substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 6 membros, monocíclica, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é $-OR^a$ (por exemplo, $-OH$, $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-OBu$, ou $-OBn$), ou $-O$ (fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-OPh$)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é $-SR^a$ (por exemplo, $-SH$, $-S(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-SMe$, $-SEt$, $-SPr$, $-SBu$, ou $-SBn$), ou $-S$ (fenila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-SPh$)). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é $-N(R^a)_2$ (por exemplo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, $-NHMe$), ou -

$N(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída)-(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída) (por exemplo, -NMe₂). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -CN, -SCN, ou -NO₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, ou -C(=NR^a)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, ou -C(=O)N(R^a)₂ (por exemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, ou -C(=O)NMe₂). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -NR^aC(=O)R^a, opcionalmente em que cada caso de R^a é independentemente H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -NHC(=O)R^a, em que R^a é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos



um caso de R^E é da fórmula: , opcionalmente em que cada caso de R^c é independentemente H, halogênio, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, -OH, ou -O(C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é da

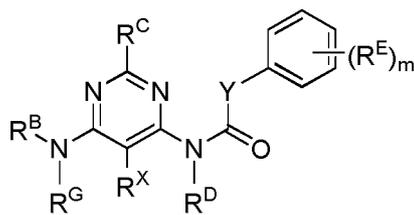


fórmula: . Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -NR^aC(=O)OR^a ou -NR^aC(=O)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)OR^a, ou -NR^aS(=O)N(R^a)₂, opcionalmente em que cada caso de R^a é independentemente H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, ou um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, pelo menos

um caso de R^E é $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2OR^a$, ou $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$, opcionalmente em que cada caso de R^a é independentemente H, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, ou um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é $-NHS(=O)_2R^a$, opcionalmente em que R^a é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^E é $-NHS(=O)_2Me$.

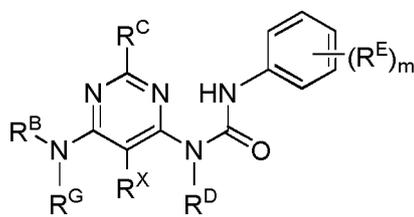
[00352] Em certas modalidades, m é 0. Em certas modalidades, m é 1. Em certas modalidades, m é 2. Em certas modalidades, m é 3. Em certas modalidades, m é 4. Em certas modalidades, m é 5.

[00353] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

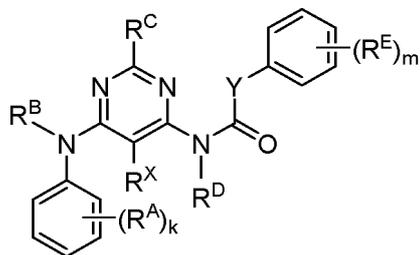
[00354] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

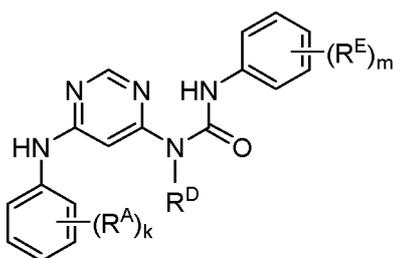
[00355] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na

presente invenção é da fórmula:



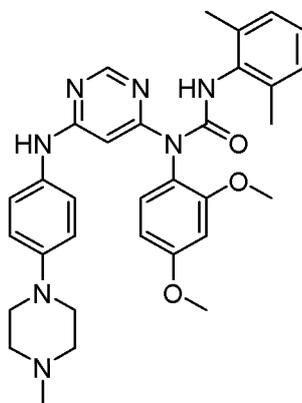
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00356] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na presente invenção é da fórmula:



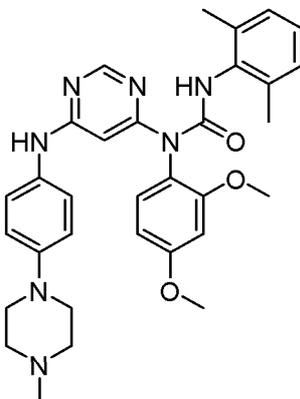
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00357] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na presente invenção não é da fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00358] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (V) útil na presente invenção é da fórmula:

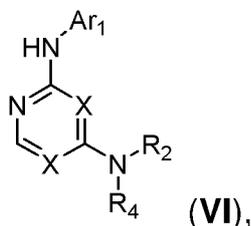


(HG-9-91-01),

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (VI)

[00359] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VI):



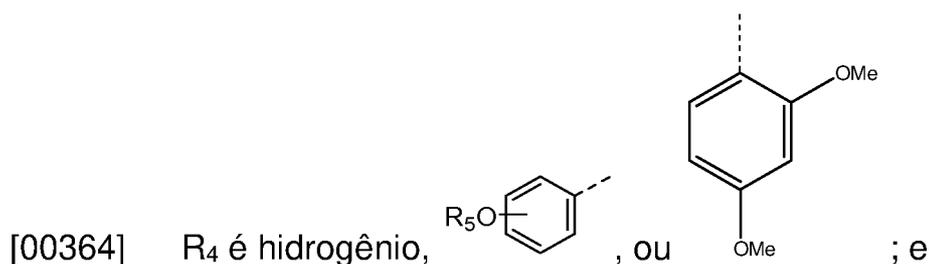
(VI),

[00360] e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo, em que :

[00361] Ar₁ é um anel aromático hetero- ou homocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo uma C1-C4 alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado;

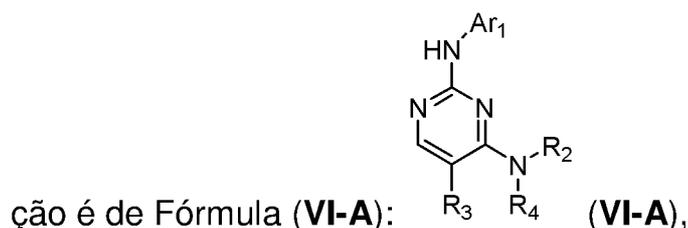
[00362] X é separadamente N ou CH;

[00363] R₂ é ;



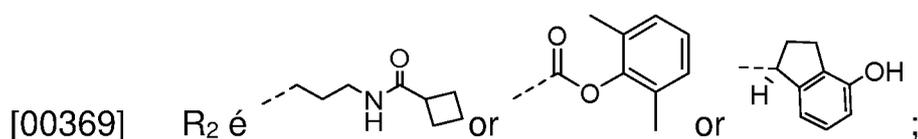
[00365] R_5 é H ou uma C1-C4 alquila.

[00366] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente inven-

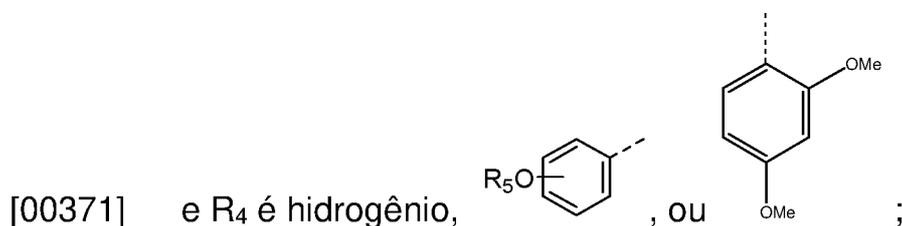


[00367] e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo, em que :

[00368] Ar_1 é um anel aromático hetero- ou homo-cíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo uma C1-C4 alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado;



[00370] R_3 é hidrogênio ou  ;



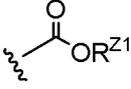
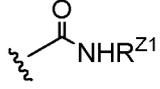
[00372] R_5 é H ou uma C1-C4 alquila; ou

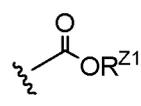
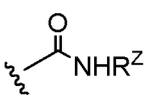
[00373] R_3 e R_4 são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde um ou ambos os carbonos livres são substituídos com uma alquila ou substituinte contendo oxigênio.

[00374] Em certas modalidades, na Fórmula (VI) ou (VI-A), Ar_1 é um anel aromático hetero- ou homo-cíclico de 5 ou 6 membros opcional-

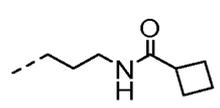
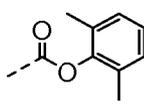
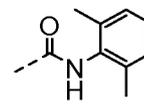
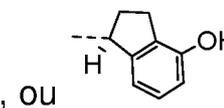
mente tendo uma C1-C4 alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado. Em certas modalidades, um anel aromático heterocíclico é um anel heteroarila. Em certas modalidades, um anel aromático homo-cíclico é um anel arila. Em certas modalidades, na Fórmula (VI) ou (VI-A), Ar₁ é arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é opcionalmente substituída com uma C₁-C₄ alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado. Em certas modalidades, Ar₁ é arila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é fenila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é fenila não substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é heteroarila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é heteroarila de 5 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é pirazol opcionalmente substituído. Em certas modalidades, Ar₁ é heteroarila de 6 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é heterociclila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Ar₁ é heterociclila de 5 a 10 membros, opcionalmente substituída com 1 a 4 heteroátomos de anel, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, Ar₁ é um substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado.

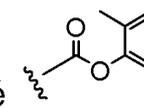
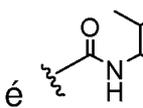
[00375] Em certas modalidades, X é separadamente N ou CH. Em certas modalidades, pelo menos um caso de X é N. Em certas modalidades, pelo menos um caso de X é CH. Em certas modalidades, um caso de X é N e o outro caso de X é CH.

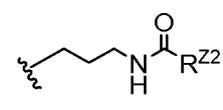
[00376] Em certas modalidades, R₂ é  ou , em que R^{Z1} é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R₂ é

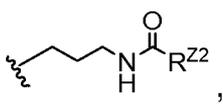
 or , em que R^{Z1} é alquila opcionalmente substituída,

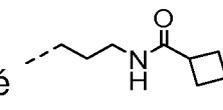
arila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R₂ é

, , , ou . Em certas modali-

dades, R₂ é . Em certas modalidades, R₂ é . Em

certas modalidades, R₂ é , onde R^{Z2} é alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, carbociclila opcionalmente substituída, ou heterociclila opcionalmente substituída. Em

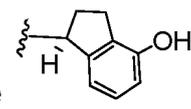
certas modalidades, R₂ é , onde R^{Z2} é carbociclila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R₂ é

. Em certas modalidades, R₂ é carbociclila opcionalmente substituída. Em

certas modalidades, R₂ é C₃₋₁₄ carbociclila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades, R₂ é C₅₋₁₀ carbociclila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades, R₂ é C₅₋₁₀ carbociclila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades, R₂ é .

[00377] Em certas modalidades, na Fórmula (VI-A), R₃ é hidrogênio

ou . Em certas modalidades, na Fórmula (VI-A), R₃ é hidrogênio.

Em certas modalidades, R₃ é carbociclila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades, R₃ é C₃₋₁₄ carbociclila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades, R₃ é C₃₋₁₀ carbociclila opcionalmente substituída.

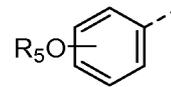
Em certas modalidades, R₃ é C₃₋₈ carbociclila opcionalmente substituída.

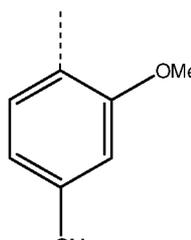
Em certas modalidades, R₃ é .

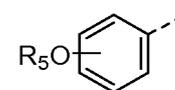
[00378] Em certas modalidades, R₄ é arila opcionalmente substituída

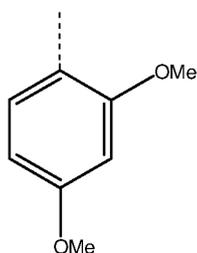
(por exemplo, fenila ou benzila opcionalmente substituída). Em cer-

tas modalidades, R_4 é fenila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R_4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R_4 é



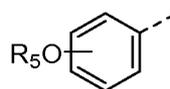
ou . Em certas modalidades, R_5 é H ou opcionalmente

substituída alquila. Em certas modalidades, R_4 é  ou

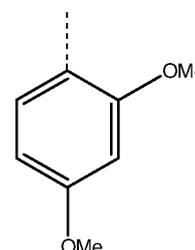


, onde R_5 é H ou opcionalmente substituída alquila. Em

certas modalidades, R_4 é hidrogênio, onde R_5 é H ou uma C1-C4 alquila.



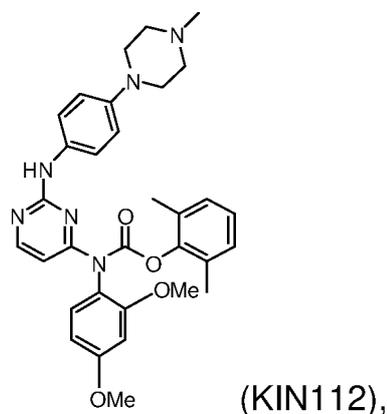
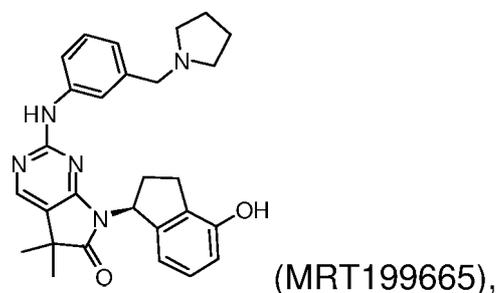
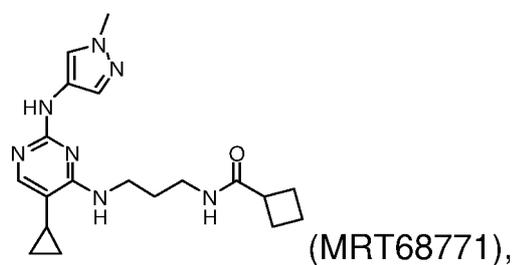
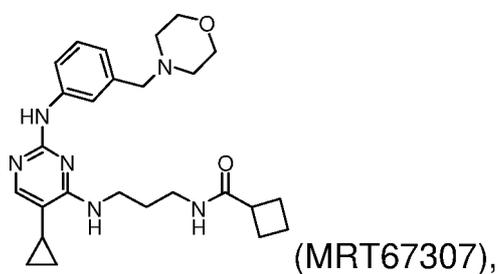
, ou



[00379] Em certas modalidades, R_3 e R_4 são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde pelo menos um carbono livre é substituído com alquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou $-OR^{Z1}$, em que R^{Z1} é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R_3 e R_4 são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde um ou ambos os carbonos livres são substituídos com uma alquila ou substituinte contendo oxigênio. Em certas modalidades, R_3 e R_4 são unidos aos átomos intermediários para formar um

anel pirrolidina onde ambos os carbonos livres são substituídos com alquila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R₃ e R₄ são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde ambos os carbonos livres são substituídos com C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R₃ e R₄ são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde ambos os carbonos livres são substituídos com metila não substituída.

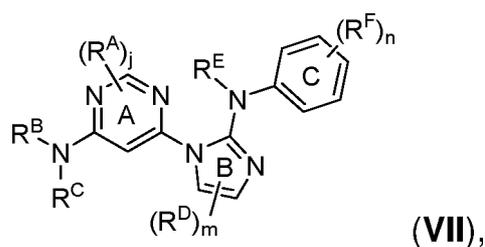
[00380] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VI) ou (VI-A) útil na presente invenção é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

Compostos de Fórmula (VII)

[00381] Em outro aspecto, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VII):



[00382] e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente rotulados, e profármacos do mesmo, em que :

[00383] cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^{A1} , - $N(R^{A1})_2$, - SR^{A1} , -CN, -SCN, - $C(=NR^{A1})R^{A1}$, - $C(=NR^{A1})OR^{A1}$, - $C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, - $C(=O)R^{A1}$, - $C(=O)OR^{A1}$, - $C(=O)N(R^{A1})_2$, - NO_2 , - $NR^{A1}C(=O)R^{A1}$, - $NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$, - $NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$, - $OC(=O)R^{A1}$, - $OC(=O)OR^{A1}$, ou - $OC(=O)N(R^{A1})_2$, em que cada caso de R^{A1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00384] j é 0, 1, ou 2;

[00385] R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila

substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00386] R^C é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00387] cada caso de R^D é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{D1}$, $-N(R^{D1})_2$, $-SR^{D1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$, $-C(=O)R^{D1}$, $-C(=O)OR^{D1}$, $-C(=O)N(R^{D1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$, $-OC(=O)R^{D1}$, $-OC(=O)OR^{D1}$, ou $-OC(=O)N(R^{D1})_2$, em que cada caso de R^{D1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00388] m é 0, 1, ou 2;

[00389] R^E é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6}

alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00390] cada caso de R^F é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{F1}$, $-N(R^{F1})_2$, $-SR^{F1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{F1})R^{F1}$, $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$, $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$, $-C(=O)R^{F1}$, $-C(=O)OR^{F1}$, $-C(=O)N(R^{F1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$, $-OC(=O)R^{F1}$, $-OC(=O)OR^{F1}$, ou $-OC(=O)N(R^{F1})_2$, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída; e

[00391] n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

[00392] Fórmula (VII) inclui como anel A um anel pirimidinila que é não substituído (por exemplo, quando j for 0) ou substituído com um ou dois substituintes R^A (por exemplo, quando j for 1 ou 2). Em certas modalidades, os dois casos de R^A são diferentes. Em certas modalidades, ambos os casos de R^A são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é F. Em certas modalidades, pelo menos um

caso de R^A é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, ambos os casos de R^A são C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CH_2F$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CHF_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CF_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila monocíclica. Em cer-

tas modalidades, pelo menos um caso de R^A é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades,

pelo menos um caso de R^A é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$, ou $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)R^{A1}$ ou $-C(=O)OR^{A1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$, ou $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^A é $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, ou $-OC(=O)N(R^{A1})_2$.

[00393] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acila não

substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de

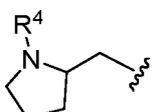
R^{A1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{A1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{A1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{A1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{A1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{A1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico satu-

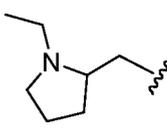
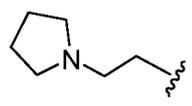
rado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00394] Em certas modalidades, j é 0. Em certas modalidades, j é 1. Em certas modalidades, j é 2.

[00395] Fórmula (VII) inclui substituinte R^B sobre um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^B é H. Em certas modalidades, R^B é acila substituída. Em certas modalidades, R^B é acila não substituída. Em certas modalidades, R^B é acetila. Em certas modalidades, R^B é alquila substituída. Em certas modalidades, R^B é alquila não substituída. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^B é $-CH_3$. Em certas modalidades, R^B é metila substituída. Em certas modalidades, R^B é $-CH_2F$. Em certas modalidades, R^B é $-CHF_2$. Em certas modalidades, R^B é $-CF_3$. Em certas modalidades, R^B é etila. Em certas modalidades, R^B é propila. Em certas modalidades, R^B é butila. Em certas modalidades, R^B é pentila. Em certas modalidades, R^B é hexila. Em certas modalidades, R^B é $-(CH_2)_{1-4}$ -(anel F), em que anel F é um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros, substituído ou não substituído. Em certas modalidades, R^B é $-(CH_2)_{1-4}$

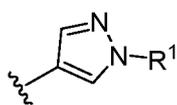
(pirrolidinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades,

R^B é da fórmula: , em que R^4 é H, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas

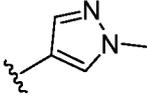
modalidades, R^B é da fórmula:  ou . Em certas

modalidades, R^B é $-(CH_2)_{1-4}$ -(anel F), em que anel F é um anel oxetani-
 la substituído ou não substituído, azetidínila substituído ou não substi-
 tuído, tetra-hidrofuranila substituído ou não substituído, tetra-
 hidropiranila substituído ou não substituído, piperidínila substituído ou
 não substituído, piperazinila substituído ou não substituído, ou morfoli-
 nila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, R^B é al-
 quenila substituída. Em certas modalidades, R^B é alquenila não substi-
 tuída. Em certas modalidades, R^B é alquinila substituída. Em certas
 modalidades, R^B é alquinila não substituída. Em certas modalidades,
 R^B é carbociclila substituída. Em certas modalidades, R^B é carbociclila
 não substituída. Em certas modalidades, R^B é carbociclila saturada.
 Em certas modalidades, R^B é carbociclila insaturada. Em certas moda-
 lidades, R^B é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, R^B é
 carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^B
 é ciclopropila não substituída. Em certas modalidades, R^B é ciclopropi-
 la substituída. Em certas modalidades, R^B é heterociclila substituída.
 Em certas modalidades, R^B é heterociclila não substituída. Em certas
 modalidades, R^B é heterociclila saturada. Em certas modalidades, R^B é
 heterociclila não saturada. Em certas modalidades, R^B é heterociclila,
 em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são
 independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogê-
 nio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^B é heterociclila
 monocíclica. Em certas modalidades, R^B é heterociclila monocíclica de

3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^B é arila substituída. Em certas modalidades, R^B é arila não substituída. Em certas modalidades, R^B é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, R^B é fenila substituída. Em certas modalidades, R^B é fenila não substituída. Em certas modalidades, R^B é heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, R^B é pirazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^B é da fórmula:



, em que R¹ é H, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^B

é da fórmula: . Em certas modalidades, R^B é furanila substituída ou não substituída, tienila substituída ou não substituída, pirrolila substituída ou não substituída, imidazolila substituída ou não substituída, oxazolila substituída ou não substituída, isoxazolila substituída ou não substituída, tiazolila substituída ou não substituída, ou isotiazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^B é piridila substituída ou não substituída, pirazinila substituída ou não substituída, pirimidinila substituída ou não substituída, ou piridazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^B é heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, R^B é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^B é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

[00396] Fórmula (VII) inclui substituinte R^C sobre um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^C é H. Em certas modalidades, R^C é acila substituída. Em certas modalidades, R^C é acila não substituída.

Em certas modalidades, R^C é acetila. Em certas modalidades, R^C é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, R^C é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, R^C é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^C é metila não substituída. Em certas modalidades, R^C é metila substituída. Em certas modalidades, R^C é $-CH_2F$. Em certas modalidades, R^C é $-CHF_2$. Em certas modalidades, R^C é $-CF_3$. Em certas modalidades, R^C é etila. Em certas modalidades, R^C é propila. Em certas modalidades, R^C é butila. Em certas modalidades, R^C é pentila. Em certas modalidades, R^C é hexila. Em certas modalidades, R^C é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^C é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

[00397] Em certas modalidades, R^B é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é $-(CH_2)_{1-4}$ -(anel F), em que anel F é um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros, substituído ou não substituído; e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é fenila substituída ou não substituída (por exemplo, fenila *para*-substituída), e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é pirazolila substituída ou não substituída, e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída; e R^C é H. Em certas modalidades, R^B é ciclopropila substituída ou não substituída, e R^C é H.

[00398] Fórmula (VII) inclui como anel B um anel imidazolila que é não substituído (por exemplo, quando m for 0) ou substituído com um ou dois substituintes R^D (por exemplo, quando m for 1 ou 2). Em certas modalidades, anel B não inclui substituintes R^D , ou seja, m é 0. Em certas modalidades, os dois casos de R^D são diferentes. Em certas

modalidades, ambos os casos de R^D são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, ambos os casos de R^D são C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-CH_2F$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-CHF_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-CF_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é carbociclila não substituída. Em certas modalidades,

pelo menos um caso de R^D é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas moda-

lidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OR^{D1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-SR^{D1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, ou $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-C(=O)R^{D1}$ ou $-C(=O)OR^{D1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-C(=O)N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$, ou $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^D é $-OC(=O)R^{D1}$, $-OC(=O)OR^{D1}$, ou $-OC(=O)N(R^{D1})_2$.

[00399] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo

menos um caso de R^{D1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{D1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{D1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{D1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{D1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{D1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxo-

fre. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

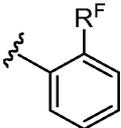
[00400] Em certas modalidades, m é 0. Em certas modalidades, m é 1. Em certas modalidades, m é 2.

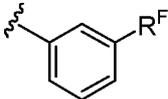
[00401] Fórmula (VII) inclui substituinte R^E sobre um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^E é H. Em certas modalidades, R^E é acila substituída. Em certas modalidades, R^E é acila não substituída. Em certas modalidades, R^E é acetila. Em certas modalidades, R^E é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, R^E é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, R^E é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^E é metila não substituída. Em certas modalidades, R^E é metila substituída. Em certas modalidades, R^E é $-CH_2F$. Em certas modalidades, R^E é $-CHF_2$. Em certas modalidades, R^E é $-CF_3$. Em certas modalidades, R^E é etila. Em certas modalidades, R^E é propila. Em certas modalidades, R^E é butila. Em certas modalidades, R^E é pentila. Em certas modalidades, R^E é hexila. Em certas modalidades, R^E é um grupo de proteção de nitrogê-

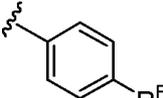
nio. Em certas modalidades, R^E é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts.

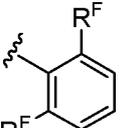
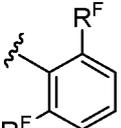
[00402] Em certas modalidades, cada de R^C e R^E é H.

[00403] Fórmula (VII) inclui como anel C um anel fenila que é não substituído (por exemplo, quando n for 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^F (por exemplo, quando n for 1, 2, 3, 4, ou 5). Em

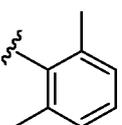
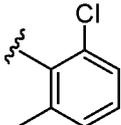
certas modalidades, anel C é da fórmula: . Em certas modali-

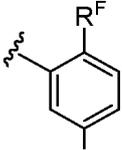
dades, anel C é da fórmula: . Em certas modalidades, anel

C é da fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da fór-

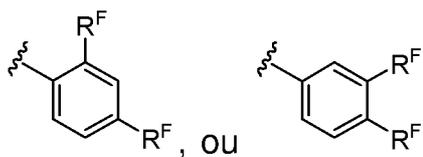
mula: . Em certas modalidades, anel C é da fórmula: ,

em que cada caso de R^F é independentemente halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, anel C é da

fórmula:  ou . Em certas modalidades, anel C é da

fórmula: . Em certas modalidades, anel C é da fórmula:

. Em certas modalidades, anel C é da fórmula: ,



Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^F são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^F são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, todos os casos de R^F são C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é -CH₃. Em certas modalidades, todos os casos de R^F são -CH₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é -CH₂F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é -CHF₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é -CF₃. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é alquinila não substituí-

da. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila monocíclica. Em certas moda-

lidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OR^{F1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-SR^{F1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-N(R^{F1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=NR^{F1})R^{F1}$, $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$, ou $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)R^{F1}$ ou $-C(=O)OR^{F1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)N(R^{F1})_2$.

[00404] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)N(R^{F1})_2$, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, fenila substituída ou

não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)NHR^{F1}$, em que R^{F1} é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)NHR^{F1}$, em que R^{F1} é fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio e C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)NMeR^{F1}$, em que R^{F1} é fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)NMeR^{F1}$, em que R^{F1} é fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio e C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$, ou $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-OC(=O)R^{F1}$, $-OC(=O)OR^{F1}$, ou $-OC(=O)N(R^{F1})_2$.

[00405] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou $-OR^{F1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou $-OR^{F1}$, em que R^{F1} é hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de oxigênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é halogênio, C_{1-6} alquila não substituída, ou $-OR^{F1}$, em que R^{F1} é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^F é $-CH_3$ ou Cl.

[00406] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é acila não

substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de

R^{F1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{F1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{F1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{F1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{F1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{F1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico satu-

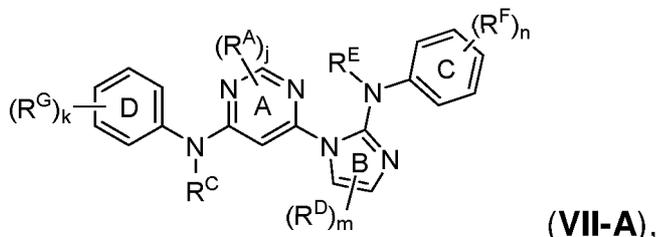
rado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00407] Em certas modalidades, n é 0. Em certas modalidades, n é 1. Em certas modalidades, n é 2. Em certas modalidades, n é 3. Em certas modalidades, n é 4. Em certas modalidades, n é 5.

[00408] Em certas modalidades, n é 1; e R^F é $-C(=O)N(R^{F1})_2$. Em certas modalidades, n é 1; e R^F é $-C(=O)N(R^{F1})_2$, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, n é 2; e cada caso de R^F é independentemente halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, n é 2; e cada caso de R^F é independentemente halogênio ou C_{1-6} alquila não substituída (por exemplo, $-CH_3$). Em certas modalidades, n é 2; e cada caso de R^F é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, $-OR^{F1}$, ou $-C(=O)N(R^{F1})_2$. Em certas modalidades, n é 2; e cada caso de R^F é independentemente halogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, $-OR^{F1}$, ou $-C(=O)N(R^{F1})_2$, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxi-

gênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio.

[00409] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é de Fórmula (VII-A):



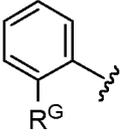
[00410] ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo, em que:

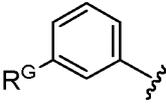
[00411] cada caso de R^G é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^{G1} , - $N(R^{G1})_2$, - SR^{G1} , -CN, -SCN, - $C(=NR^{G1})R^{G1}$, - $C(=NR^{G1})OR^{G1}$, - $C(=NR^{G1})N(R^{G1})_2$, - $C(=O)R^{G1}$, - $C(=O)OR^{G1}$, - $C(=O)N(R^{G1})_2$, - NO_2 , - $NR^{G1}C(=O)R^{G1}$, - $NR^{G1}C(=O)OR^{G1}$, - $NR^{G1}C(=O)N(R^{G1})_2$, - $OC(=O)R^{G1}$, - $OC(=O)OR^{G1}$, ou - $OC(=O)N(R^{G1})_2$, em que cada caso de R^{G1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído

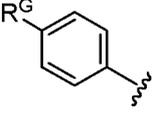
ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída; e

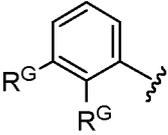
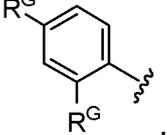
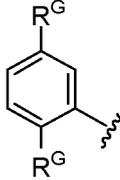
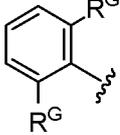
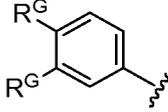
[00412] k é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

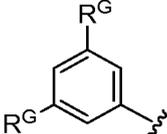
[00413] Fórmula (VII-A) inclui como anel D um anel fenila que é não substituído (por exemplo, quando k for 0) ou substituído com um ou mais substituintes R^G (por exemplo, quando k for 1, 2, 3, 4, ou 5). Em

certas modalidades, anel D é da fórmula: . Em certas modali-

dades, anel D é da fórmula: . Em certas modalidades, anel

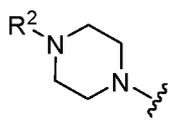
D é da fórmula: . Em certas modalidades, anel D é da fór-

mula: , , , , , ou

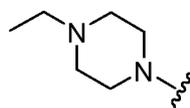
. Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^G são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^G são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é Br. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, todos os casos de R^G são C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é C_{1-6} alquila

substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CH_3$. Em certas modalidades, todos os casos de R^G são $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CH_2F$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CHF_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CF_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente

selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é piperazinila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é da fórmula:



, em que R^2 é H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo



menos um caso de R^G é da fórmula:

. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros.

Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OR^{G1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-O-(CH_2)_{2-4}-O-(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-O-(CH_2)_2-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-SR^{G1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-N(R^{G1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-N(R^{G1})_2$, em que cada caso de R^{G1} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros, substituído ou não substituído. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-C(=NR^{G1})R^{G1}$, $-C(=NR^{G1})OR^{G1}$, ou $-C(=NR^{G1})N(R^{G1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-C(=O)R^{G1}$ ou $-C(=O)OR^{G1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-C(=O)N(R^{G1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é -

NO₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é -NR^{G1}C(=O)R^{G1}, -NR^{G1}C(=O)OR^{G1}, ou -NR^{G1}C(=O)N(R^{G1})₂. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é -OC(=O)R^{G1}, -OC(=O)OR^{G1}, ou -OC(=O)N(R^{G1})₂.

[00414] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^G é -OR^{G1}, -N(R^{G1})₂, ou heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00415] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é carbociclila in-

saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{G1} é Bn, Boc,

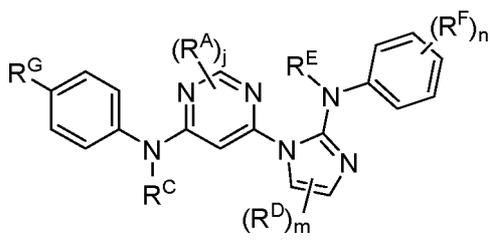
Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{G1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{G1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{G1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{G1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00416] Em certas modalidades, k é 0. Em certas modalidades, k é 1. Em certas modalidades, k é 2. Em certas modalidades, k é 3. Em certas modalidades, k é 4. Em certas modalidades, k é 5.

[00417] Em certas modalidades, k é 1; e R^G é $-OR^{G1}$, $-N(R^{G1})_2$, ou heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico

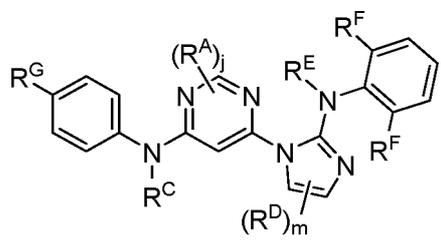
co são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, k é 1; e R^G é $-OR^{G1}$, $-N(R^{G1})_2$, ou heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros, substituída ou não substituída, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e cada caso de R^{G1} é independentemente H, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um grupo de nitrogênio.

[00418] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



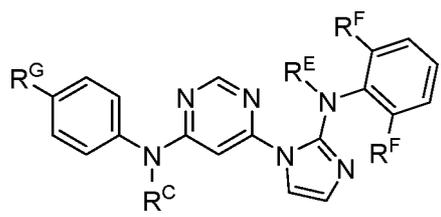
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00419] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



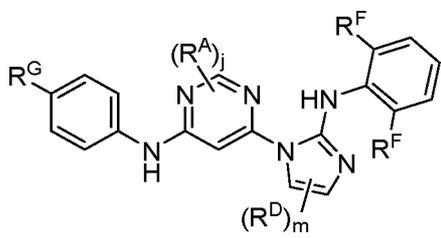
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00420] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



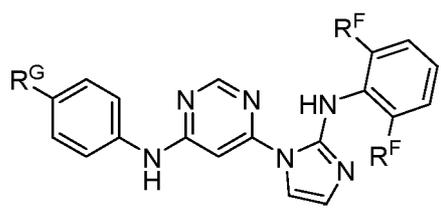
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00421] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



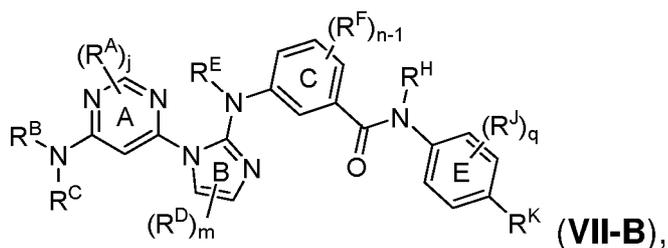
ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00422] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo.

[00423] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é de Fórmula (VII-B):



[00424] ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou profármaco do mesmo, em que:

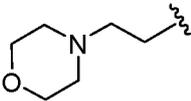
[00425] R^H é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00426] cada caso de R^J é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^{J1} , - $N(R^{J1})_2$, - SR^{J1} , - CN , - SCN , - $C(=NR^{J1})R^{J1}$, - $C(=NR^{J1})OR^{J1}$, - $C(=NR^{J1})N(R^{J1})_2$, - $C(=O)R^{J1}$, - $C(=O)OR^{J1}$, - $C(=O)N(R^{J1})_2$, - NO_2 , - $NR^{J1}C(=O)R^{J1}$, - $NR^{J1}C(=O)OR^{J1}$, - $NR^{J1}C(=O)N(R^{J1})_2$, - $OC(=O)R^{J1}$, - $OC(=O)OR^{J1}$, ou - $OC(=O)N(R^{J1})_2$, em que cada caso de R^{J1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00427] q é 0, 1, 2, 3, ou 4; e

[00428] RK é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^{K1}, -N(R^{K1})₂, -SR^{K1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{K1})R^{K1}, -C(=NR^{K1})OR^{K1}, -C(=NR^{K1})N(R^{K1})₂, -C(=O)R^{K1}, -C(=O)OR^{K1}, -C(=O)N(R^{K1})₂, -NO₂, -NR^{K1}C(=O)R^{K1}, -NR^{K1}C(=O)OR^{K1}, -NR^{K1}C(=O)N(R^{K1})₂, -OC(=O)R^{K1}, -OC(=O)OR^{K1}, ou -OC(=O)N(R^{K1})₂, em que cada caso de R^{K1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

[00429] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (VII) é de Fórmula (VII-B), em que quando RC for hidrogênio, R^B não é ciclo-

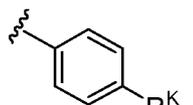
propila não substituída ou  .

[00430] Fórmula (VII-B) inclui substituinte R^H sobre um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^H é H. Em certas modalidades, R^H não é H. Em certas modalidades, R^H é acila substituída. Em certas modalidades, R^H é acila não substituída. Em certas modalidades, R^H é acetila. Em certas modalidades, R^H é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, R^H é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalida-

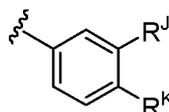
des, R^H é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, R^H é metila não substituída. Em certas modalidades, R^H é metila substituída. Em certas modalidades, R^H é $-CH_2F$. Em certas modalidades, R^H é $-CHF_2$. Em certas modalidades, R^H é $-CF_3$. Em certas modalidades, R^H é etila. Em certas modalidades, R^H é propila. Em certas modalidades, R^H é butila. Em certas modalidades, R^H é pentila. Em certas modalidades, R^H é hexila. Em certas modalidades, R^H é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R^H é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts. Em certas modalidades, R^H é hidrogênio ou C_{1-6} alquila não substituída.

[00431] Fórmula (VII-B) inclui como anel E um anel fenila que é substituído com R^K e opcionalmente um ou mais substituintes R^J . Em

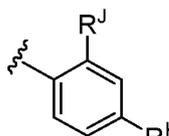
certas modalidades, o Anel E é da fórmula:



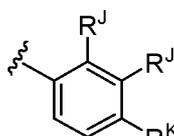
modalidades, o Anel E é da fórmula:



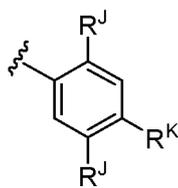
dades, o Anel E é da fórmula:



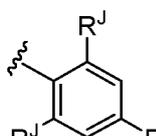
Anel E é da fórmula:

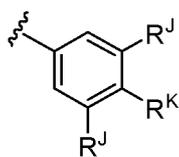


da fórmula:



la:



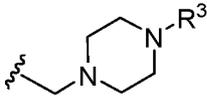


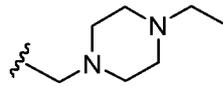
. Em certas modalidades, RK é H. Em certas modalidades, RK é halogênio. Em certas modalidades, RK é F. Em certas modalidades, RK é Cl. Em certas modalidades, RK é Br. Em certas modalidades, RK é I (iodo). Em certas modalidades, RK é alquila substituída. Em certas modalidades, RK é alquila não substituída. Em certas modalidades, RK é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, RK é C₁₋₆ alquila substituída. Em certas modalidades, RK é C₁₋₆ alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, RK é -CH₃. Em certas modalidades, RK é metila substituída. Em certas modalidades, RK é -CH₂F. Em certas modalidades, RK é -CHF₂. Em certas modalidades, RK é -CF₃. Em certas modalidades, RK é etila. Em certas modalidades, RK é propila. Em certas modalidades, RK é butila. Em certas modalidades, RK é pentila. Em certas modalidades, RK é hexila. Em certas modalidades, RK é alquenila substituída. Em certas modalidades, RK é alquenila não substituída. Em certas modalidades, RK é alquinila substituída. Em certas modalidades, RK é alquinila não substituída. Em certas modalidades, RK é carbociclila substituída. Em certas modalidades, RK é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, RK é carbociclila saturada. Em certas modalidades, RK é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, RK é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, RK é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, RK é heterociclila substituída. Em certas modalidades, RK é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, RK é heterociclila saturada. Em certas modalidades, RK é heterociclila insaturada. Em certas modalidades, RK é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, RK é

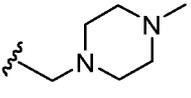
heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, RK é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, RK é arila substituída. Em certas modalidades, RK é arila não substituída. Em certas modalidades, RK é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, RK é fenila substituída. Em certas modalidades, RK é fenila não substituída. Em certas modalidades, RK é heteroarila substituída. Em certas modalidades, RK é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, RK é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, RK é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, RK é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, RK não é imidazolila substituída. Em certas modalidades, RK é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, RK é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, RK é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, RK é $-OR^{K1}$. Em certas modalidades, RK é $-OH$. Em certas modalidades, RK é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, RK é $-OMe$. Em certas modalidades, RK é $-OEt$. Em certas modalidades, RK é $-OPr$. Em certas modalidades, RK é $-OBu$. Em certas modalidades, RK é $-OBn$. Em certas modalidades, RK é $-OPh$. Em certas modalidades, RK é $-SR^{K1}$. Em certas modalidades, RK é $-SH$. Em certas modalidades, RK é $-SMe$. Em certas modalidades, RK é $-N(R^{K1})_2$. Em certas modalidades, RK é $-NH_2$. Em certas modalidades, RK é $-NHMe$. Em certas modalidades, RK é $-NMe_2$. Em certas modalidades, RK é $-CN$. Em certas modalidades, RK é $-SCN$. Em certas modalidades, RK é $-C(=NR^{K1})R^{K1}$, $-C(=NR^{K1})OR^{K1}$, ou $-C(=NR^{K1})N(R^{K1})_2$. Em certas modalidades, RK é $-C(=O)R^{K1}$ ou $-C(=O)OR^{K1}$. Em certas modalidades, RK é -

$C(=O)N(R^{K1})_2$. Em certas modalidades, RK é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, RK é $-NO_2$. Em certas modalidades, RK é $-NR^{K1}C(=O)R^{K1}$, $-NR^{K1}C(=O)OR^{K1}$, ou $-NR^{K1}C(=O)N(R^{K1})_2$. Em certas modalidades, RK é $-OC(=O)R^{K1}$, $-OC(=O)OR^{K1}$, ou $-OC(=O)N(R^{K1})_2$.

[00432] Em certas modalidades, RK é $-(CH_2)_{1-3}$ -(anel G), em que anel G é um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros, substituído ou não substituído. Em certas modalidades, RK é $-(CH_2)_{1-3}$ -(piperazinila substituída ou não substituída). Em certas modalidades,

RK é da fórmula: , em que R^3 é H, C_{2-6} alquila substituída ou não substituída, metila substituída, ou um grupo de proteção de ni-

trogênio. Em certas modalidades, RK é da fórmula: . Em

certas modalidades, RK não é da fórmula: . Em certas modalidades, RK é $-(CH_2)_{1-3}$ -(anel G), em que anel G é um anel oxetânica substituído ou não substituído, azetidínica substituído ou não substituído, tetra-hidrofuranica substituído ou não substituído, pirrolidinica substituído ou não substituído, tetra-hidropiranic substituído ou não substituído, piperidinica substituído ou não substituído, ou morfolinica substituído ou não substituído.

[00433] Em certas modalidades, R^{K1} é H. Em certas modalidades, R^{K1} é acila substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é acila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é acetila. Em certas modalidades, R^{K1} é alquila substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é metila. Em certas modalidades, R^{K1} é etila. Em certas modalidades, R^{K1} é propila. Em certas modalidades, R^{K1} é butila. Em certas modalidades, R^{K1} é pentila. Em certas modali-

dades, R^{K1} é hexila. Em certas modalidades, R^{K1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, R^{K1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, R^{K1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^{K1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, R^{K1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, R^{K1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^{K1} é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^{K1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, R^{K1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, R^{K1} é fenila substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, R^{K1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^{K1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, R^{K1} é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, R^{K1} é heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, R^{K1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades, R^{K1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{K1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts

quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{K1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{K1} é silyla, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{K1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{K1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou não saturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heteroarila substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heteroarila, monocíclico de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[00434] Anel E de Fórmula (**VII-B**) pode incluir um ou mais substituintes R^J . Em certas modalidades, pelo menos dois casos de R^J são diferentes. Em certas modalidades, todos os casos de R^J são os mesmos. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é F. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é Cl. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é Br. Em certas modalidades, pelo menos

um caso de R^J é I (iodo). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, todos os casos de R^J são C_{1-6} alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é C_{1-6} alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é C_{1-6} alquila substituída com pelo menos um halogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-CH_3$. Em certas modalidades, todos os casos de R^J são $-CH_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é metila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-CH_2F$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-CHF_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-CF_3$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é carbociclila mo-

nocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heterociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é arila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é arila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila monocíclica de 5 membros. Em certas modalidades, nenhum caso de R^J é imidazolila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila monocíclica de 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo do sistema de anel heteroarila bicíclico, como a valência permitir. Em certas modalidades,

pelo menos um caso de R^J é heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OR^{J1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-O(C_{1-6}$ alquila substituída ou não substituída). Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OEt$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OPr$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OBu$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OBn$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OPh$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-SR^{J1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-SH$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-SMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-N(R^{J1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-NHMe$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-NMe_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-CN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-SCN$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-C(=NR^{J1})R^{J1}$, $-C(=NR^{J1})OR^{J1}$, ou $-C(=NR^{J1})N(R^{J1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-C(=O)R^{J1}$ ou $-C(=O)OR^{J1}$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-C(=O)N(R^{J1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)NHMe$, ou $-C(=O)NH_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-NO_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-NR^{J1}C(=O)R^{J1}$, $-NR^{J1}C(=O)OR^{J1}$, ou $-NR^{J1}C(=O)N(R^{J1})_2$. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é $-OC(=O)R^{J1}$, $-OC(=O)OR^{J1}$, ou $-OC(=O)N(R^{J1})_2$.

[00435] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^J é halogênio, C_{1-6} alquila não substi-

tuída, ou C₁₋₆ alquila substituída por pelo menos um halogênio.

[00436] Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é H. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é acila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é acila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é acetila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é C₁₋₆ alquila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é metila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é etila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é propila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é butila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é pentila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é hexila. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquinila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é alquinila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é carbociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é carbociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é carbociclila insaturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é carbociclila monocíclica de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heterociclila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heterociclila saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heterociclila não saturada. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heterociclila, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em

nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heterociclila monocíclica, de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é arila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é arila de 6 a 10 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é arila monocíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é fenila substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é fenila não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é arila bicíclica. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heteroarila, em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel de heteroarila são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heteroarila monocíclico. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heteroarila monocíclica, de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é heteroarila bicíclica, em que o ponto de ligação pode ser em qualquer átomo do sistema de anel de heteroarila bicíclica, como a valência permitir. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, pelo menos um caso de R^{J1} é Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetila, trifenilmetila, acetila, ou Ts quando ligado a um átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, R^{J1} é um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{J1} é silila, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alila, acetila, pivaloíla, ou benzoíla quando ligado a um átomo de oxigênio. Em certas modalidades, R^{J1} é um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, R^{J1} é acetamidometila, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina-sulfenila, 2-piridina-sulfenila, ou

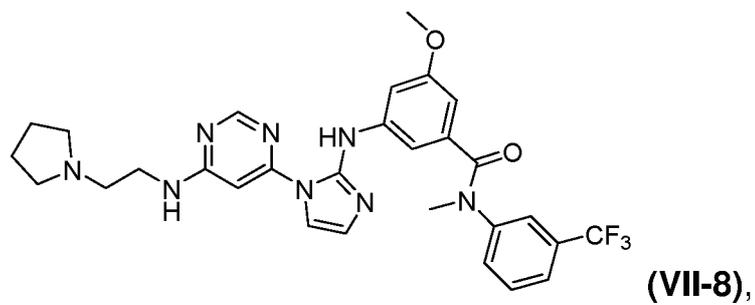
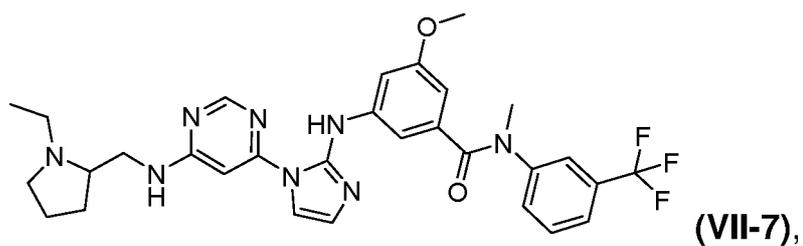
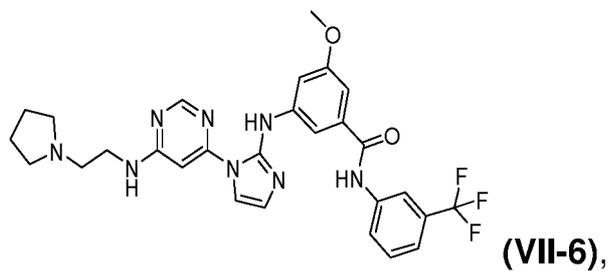
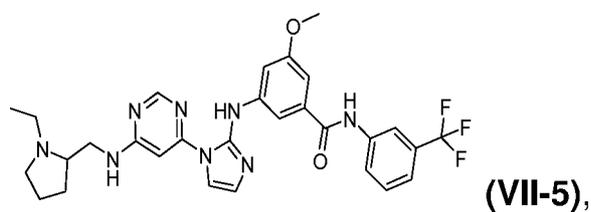
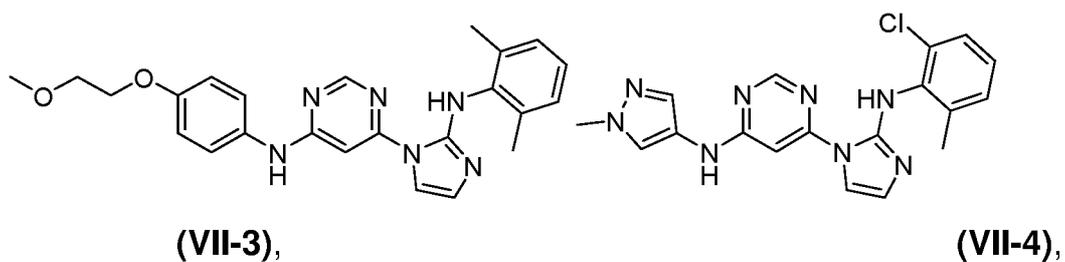
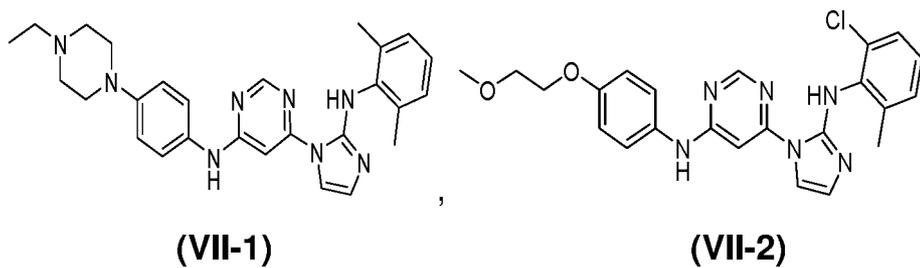
trifenilmetila quando ligado a um átomo de enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico saturado ou insaturado. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico, em que um, dois, ou três átomos do sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consistem em nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico monocíclico, de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel de heteroarila monocíclica, de 5 a 6 membros, substituída ou insubstituída em que um, dois, três, ou quatro átomos do sistema de anel de heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

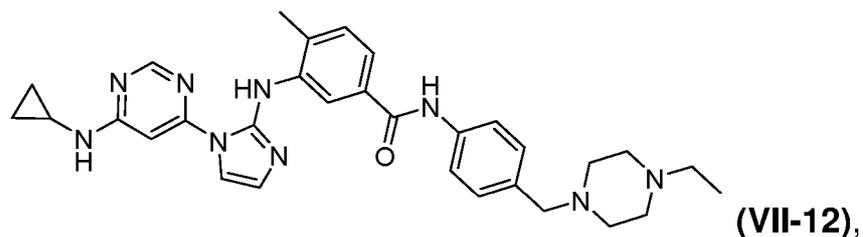
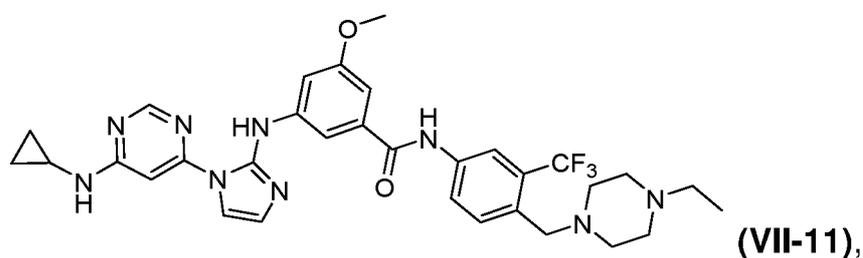
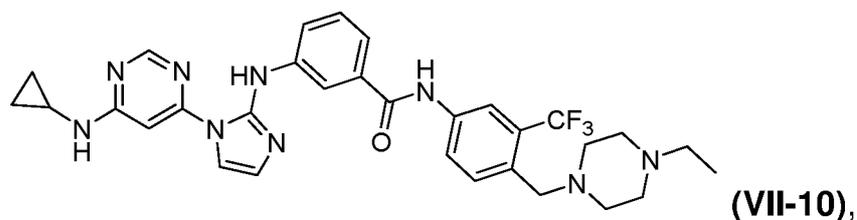
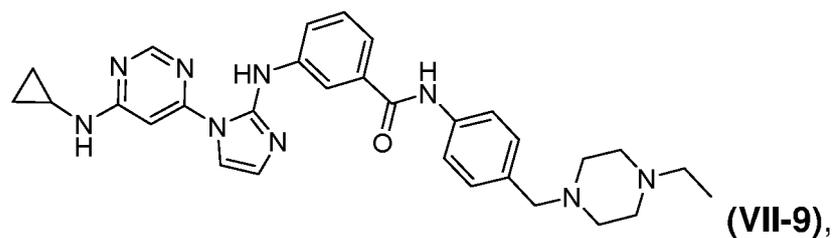
[00437] Em certas modalidades, q é 0, Em certas modalidades, q é 1. Em certas modalidades, q é 2. Em certas modalidades, q é 3. Em certas modalidades, q é 4.

[00438] Em certas modalidades, nenhuma instância de R^J e RK é heteroarila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, nenhuma instância de R^J e RK é imidazolila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, nenhuma instância de R^J e RK é imidazolila substituída.

[00439] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:

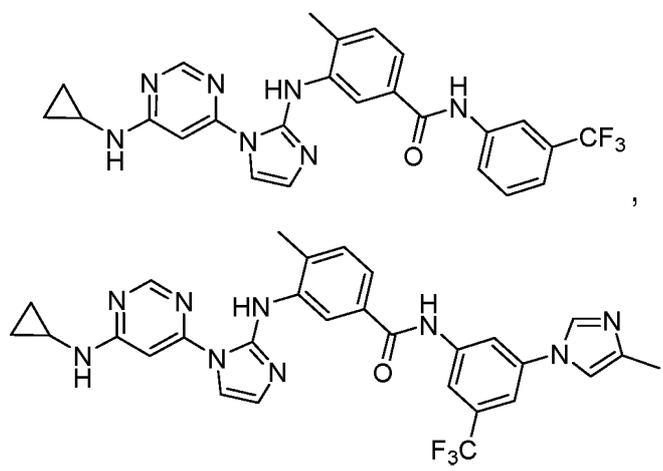
[00440] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:

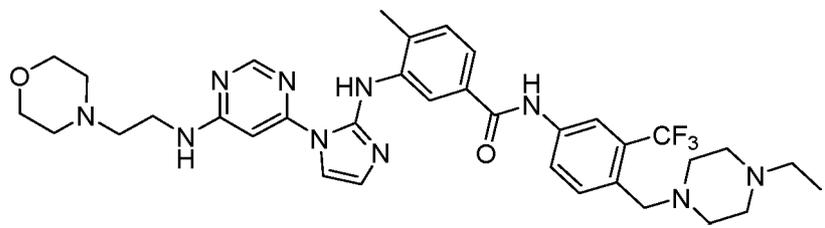
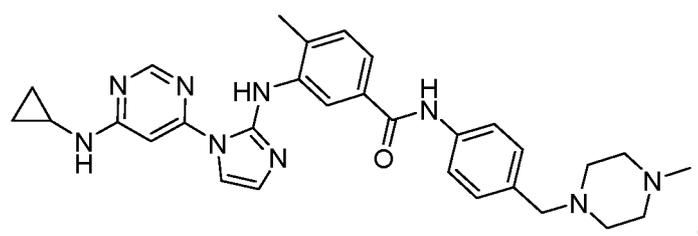
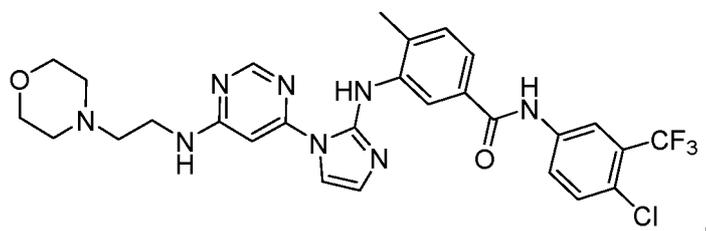
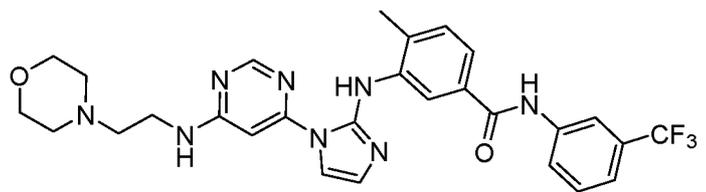
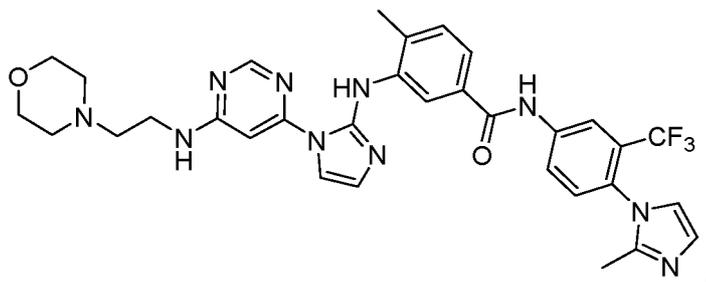
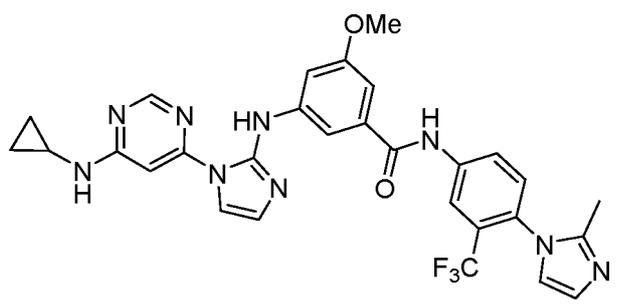


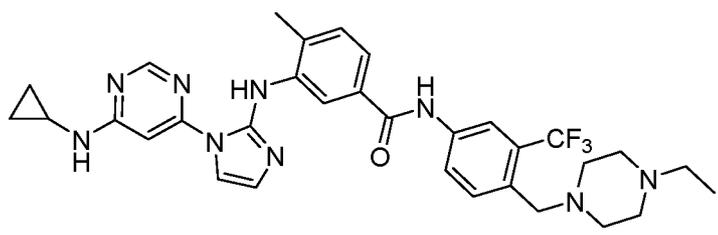


ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, co-cristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente rotulado, ou profármaco do mesmo.

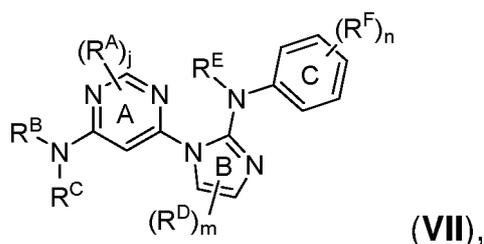
[00441] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (VII) não é da fórmula:







[00442] Em certas modalidades, o composto utilizado na presente invenção é de Fórmula (VII):



[00443] ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, ou tautômero do mesmo. Cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$, $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, ou $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, em que cada caso de R^{A1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído

ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

[00444] j é 0, 1, ou 2;

[00445] R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00446] R^C é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

[00447] cada caso de R^D é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^{D1} , - $N(R^{D1})_2$, - SR^{D1} , - CN , - SCN , - $C(=NR^{D1})R^{D1}$, - $C(=NR^{D1})OR^{D1}$, - $C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$, - $C(=O)R^{D1}$, - $C(=O)OR^{D1}$, - $C(=O)N(R^{D1})_2$, - NO_2 , - $NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, - $NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$, - $NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$, - $OC(=O)R^{D1}$, - $OC(=O)OR^{D1}$, ou - $OC(=O)N(R^{D1})_2$, em que cada caso de R^{D1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído

ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

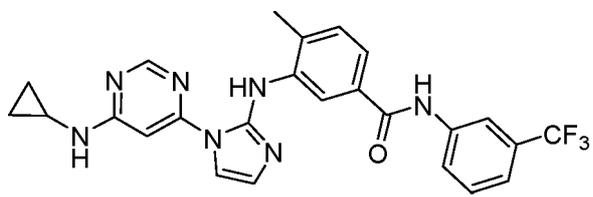
[00448] m é 0, 1, ou 2;

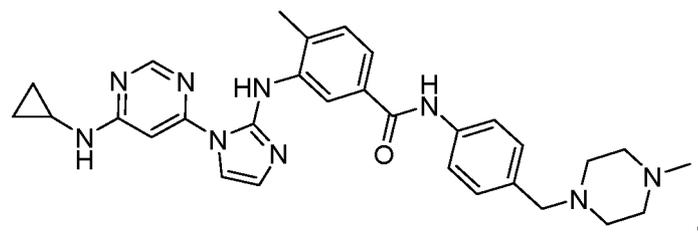
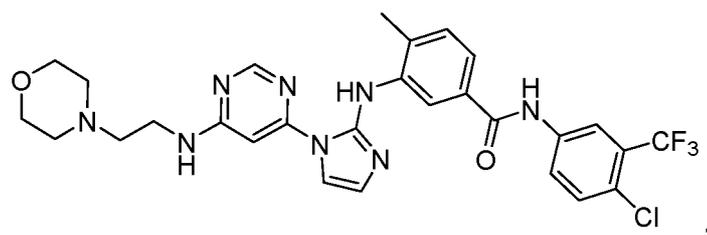
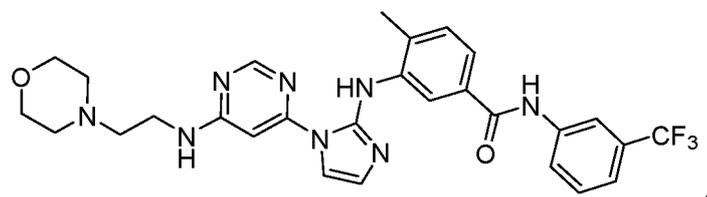
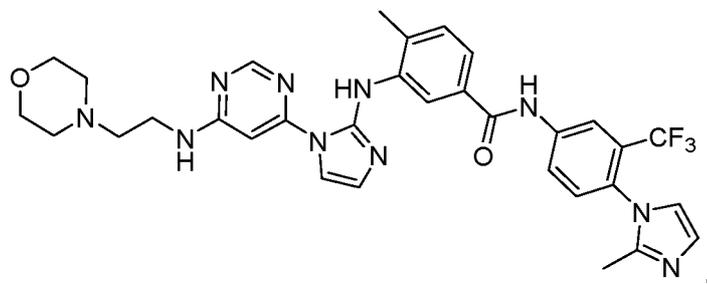
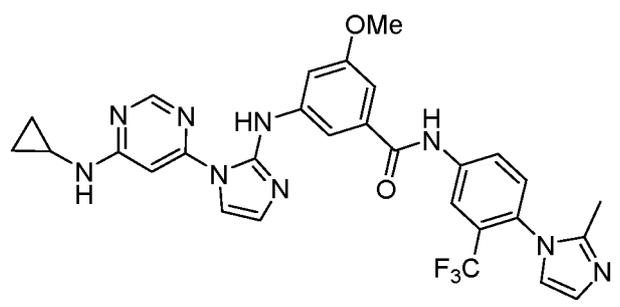
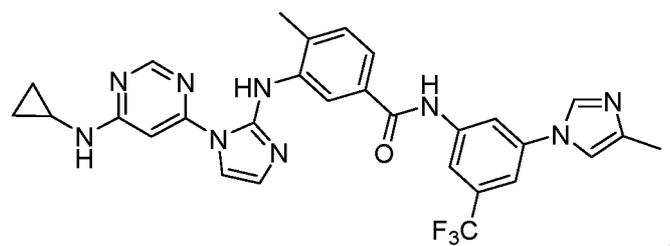
[00449] R^E é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

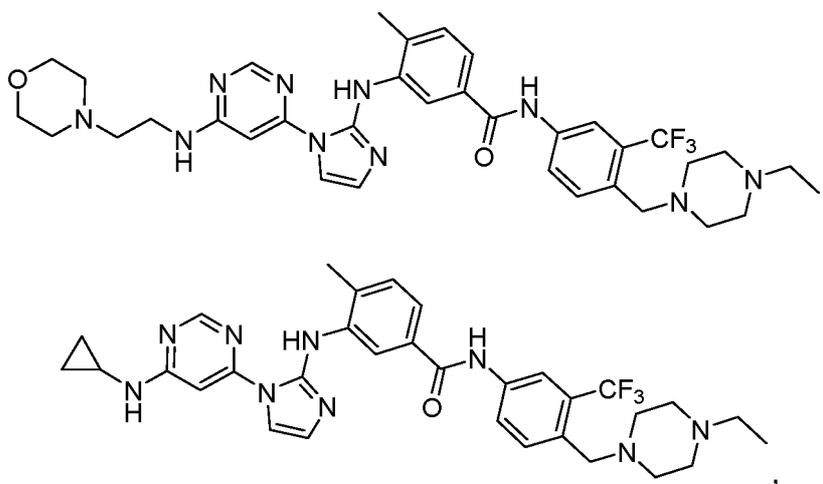
[00450] cada caso de R^F é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^{F1}, -N(R^{F1})₂, -SR^{F1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{F1})R^{F1}, -C(=NR^{F1})OR^{F1}, -C(=NR^{F1})N(R^{F1})₂, -C(=O)R^{F1}, -C(=O)OR^{F1}, -C(=O)N(R^{F1})₂, -NO₂, -NR^{F1}C(=O)R^{F1}, -NR^{F1}C(=O)OR^{F1}, -NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})₂, -OC(=O)R^{F1}, -OC(=O)OR^{F1}, ou -OC(=O)N(R^{F1})₂, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída; e

[00451] n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

[00452] contanto que o composto não seja da fórmula :







ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Composições farmacêuticas e Administração

[00453] Em certas modalidades, um inibidor de SIK para uso na invenção descrita aqui é um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), ou (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocristal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente rotulado, ou profármaco do mesmo. Em certas modalidades, o composto descrito aqui é fornecido em uma quantidade eficaz na composição farmacêutica. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é a quantidade profilaticamente eficaz. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos para propósitos cosméticos. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos para tratamento de erupção polimórfica à luz (por exemplo, hipersensibilidade ao sol). Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para reduzir o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK, (por

exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3)) em um indivíduo ou célula (por exemplo, a pele de um indivíduo ou em células de pele).

[00454] Em certas modalidades, o indivíduo sendo administrado um composto ou composição descrita aqui é um animal. O animal pode ser qualquer sexo e pode estar em qualquer estágio de desenvolvimento. Em certas modalidades, o indivíduo descrito aqui é um humano. Em certas modalidades, o indivíduo é um animal não humano. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero.

[00455] Uma quantidade eficaz de um composto descrito aqui pode variar de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg em uma ou mais administrações de dose durante um ou diversos dias (dependendo do modo de administração), em que mg/kg é mg de composto para kg de peso do indivíduo. Em certas modalidades, a quantidade eficaz por dose varia de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 750 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, e de cerca de 10,0 mg/kg a cerca de 150 mg/kg.

[00456] Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK por pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98%. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK por não mais do que 10%, não mais do que 20%, não mais do que 30%, não mais do que 40%, não mais do que 50%, não mais do que 60%, não mais do que 70%, não mais do que 80%, não mais do que 90%, não mais do que 95%, ou não mais do que 98%. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK

por uma faixa entre uma percentagem descrita neste parágrafo e outra percentagem descrita neste parágrafo, inclusive.

[00457] Composições farmacêuticas descritas aqui podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica de farmacologia. Em geral, tais métodos preparatórios incluem trazer o composto descrito aqui (isto é, o "ingrediente ativo") em associação com um veículo ou excipiente, e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios, e em seguida, se necessário e/ou desejável, moldar, e/ou embalar o produto em uma unidade de única ou multidoses desejada.

[00458] Composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas, e/ou vendidas a granel, como uma dose unitária única, e/ou como uma pluralidade de doses unitárias únicas. Uma "dose unitária" é uma quantidade discreta da composição farmacêutica compreendendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do ingrediente ativo que deve ser administrada a um indivíduo e/ou uma fração conveniente de tal dosagem, tal como metade ou um terço de tal dosagem.

[00459] Quantidades relativas do ingrediente ativo, o excipiente farmacêuticamente aceitável, e/ou quaisquer ingredientes adicionais em uma composição farmacêutica descrita aqui irá variar, dependendo da identidade, tamanho, e/ou condição do indivíduo tratado e também dependendo da via pela qual a composição é para ser administrada. A composição pode compreender entre 0,1% e 100% (p/p) de ingrediente ativo.

[00460] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis usados na fabricação de composições farmacêuticas fornecidas incluem diluentes inertes, agentes de dispersão e/ou de granulação, agentes ativos de superfície e/ou emulsificantes, agentes desintegrantes, agentes de ligação, conservantes, agentes de tamponamento, agentes lubrificantes, e/ou óleos. Excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para

supositório, agentes colorantes, agentes de revestimento, agentes adoçantes, aromatizantes, e perfumantes podem estar também presentes na composição.

[00461] Diluentes exemplares incluem carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, fosfato de hidrogênio de cálcio, lactose de fosfato de sódio, sacarose, celulose, celulose microcristalina, caulim, manitol, sorbitol, inositol, cloreto de sódio, amido seco, amido de milho, açúcar em pó, e misturas dos mesmos.

[00462] Agentes de granulação e/ou dispersão exemplares incluem amido de batata, amido de milho, amido de tapioca, glicolato de amido de sódio, argilas, ácido algínico, goma de guar, polpa cítrica, ágar, bentonita, celulose, e produtos de madeira, esponja natural, resinas de permuta de cátion, carbonato de cálcio, silicatos, carbonato de sódio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), amido de carboximetila de sódio (glicolato de amido de sódio), carboximetil celulose, carboximetil celulose de sódio reticulada (croscarmelose), metilcelulose, amido pré-gelatinizado (amido 1500), amido microcristalino, amido insolúvel em água, carboximetil celulose de cálcio, silicato de alumínio de magnésio (Veegum), lauril sulfato de sódio, compostos de amônio quaternário, e misturas do mesmo.

[00463] Agentes ativos de superfície exemplares e/ou emulsificantes incluem emulsificantes naturais (por exemplo, acácia, ágar, ácido algínico, alginato de sódio, tragacanto, condrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, gema de ovo, caseína, gordura de lã, colesterol, cera, e lecitina), argilas coloidais (por exemplo, bentonita (silicato de alumínio) e Veegum (silicato de alumínio de magnésio)), derivados de aminoácido de cadeia longa, álcoois de alto peso molecular (por exemplo, álcool estearílico, álcool cetílico, álcool oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etileno glicol, monoestearato de glice-

nila, e monoestearato de propileno glicol, álcool polivinílico), carbômeros (por exemplo, carbóxi de polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico, e polímero de carboxivinila), carragenina, derivados celulósicos (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, celulose em pó, hidroximetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, metilcelulose), ésteres de ácido graxo de sorbitano (por exemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitano (Tween[®] 20), polioxietileno sorbitano (Tween[®] 60), mono-oleato de polioxietileno sorbitano (Tween[®] 80), monopalmitato de sorbitano (Span[®] 40), monostearato de sorbitano (Span[®] 60), tristearato de sorbitano (Span[®] 65), monooleato de glicerila, monooleato de sorbitano (Span[®] 80), ésteres de polioxietileno (por exemplo, monostearato de polioxietileno (Myrij[®] 45), óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, óleo de rícino polietoxilado, estearato de polioximetileno, e Solutol[®]), ésteres de ácido graxo de sacarose, ésteres de ácido graxo de polietileno glicol (por exemplo, Cremophor[®]), éteres de polioxietileno, (por exemplo, lauril éter de polioxietileno (Brij[®] 30)), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietileno glicol, oleato de trietanolamina, oleato de sódio, oleato de potássio, oleato de etila, ácido oleico, laurato de etila, lauril sulfato de sódio, Pluronic[®] F-68, poloxâmero P-188, brometo de cetrimônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcônio, docusato de sódio, e/ou misturas do mesmo.

[00464] Agentes de ligação exemplares incluem amido (por exemplo, amido de milho e pasta de amido), gelatina, açúcares (por exemplo, sacarose, glucose, dextrose, dextrina, melaço, lactose, lactitol, manitol, *etc.*), gomas naturais e sintéticas (por exemplo, acácia, alginato de sódio, extrato de musgo irlandês, goma *panwar*, goma *ghatti*, mucilagem de cascas de isapol, carboximetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, celulose microcristalina, acetato de celulose, poli(vinil-

pirrolidona), silicato de alumínio de magnésio (Veegum®), e arabinogalactano em lariço), alginatos, óxido de polietileno, polietileno glicol, sais de cálcio inorgânico, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, água, álcool, e/ou misturas do mesmo.

[00465] Conservantes exemplares incluem antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes antiprotozoários, conservantes de álcool, conservantes acídicos, e outros conservantes. Em certas modalidades, o preservativo é um antioxidante. Em outras modalidades, o preservativo é um agente quelante.

[00466] Antioxidantes exemplares incluem alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabissulfito de potássio, ácido propiônico, galato de propila, ascobato de sódio, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, e sulfito de sódio.

[00467] Agentes quelantes exemplares incluem ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) e sais e hidratos do mesmo (por exemplo, edetato de sódio, edetato de dissódio, edetato de trisódio, edetato de dissódio de cálcio, edetato de dipotássio, e os similares), ácido cítrico e sais e hidratos do mesmo (por exemplo, mono-hidrato de ácido cítrico), ácido fumárico e sais e hidratos do mesmo, ácido málico e sais e hidratos do mesmo, ácido fosfórico e sais e hidratos do mesmo, e ácido tartárico e sais e hidratos do mesmo. Conservantes antimicrobianos exemplares incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, bronopol, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, álcool etílico, glicerina, hexetidina, imidureia, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propileno glicol, e timerosal.

[00468] Conservantes antifúngicos exemplares incluem butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico,

ácido hidroxibenzoico, benzoato de potássio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, e ácido sórbico.

[00469] Conservantes de álcool exemplares incluem etanol, polietileno glicol, fenol, compostos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, e álcool feniletílico.

[00470] Conservantes acídicos exemplares incluem vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido de-hidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, e ácido fítico.

[00471] Outros conservantes incluem tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilada (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilenediamina, lauril sulfato de sódio (SLS), lauril éter sulfato de sódio (SLES), bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de potássio, metabissulfito de potássio, Glydant[®] Plus, Phenonip[®], metilparabeno, Germall[®] 115, Germaben[®] II, Neolone[®], Kathon[®], e Euxyl[®].

[00472] Agentes de tamponamento exemplares incluem soluções de tamponamento de citrato, soluções de tamponamento de acetato, soluções de tamponamento de fosfato, cloreto de amônio, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, glubionato de cálcio, gluceptato de cálcio, gluconato de cálcio, ácido D-glucônico, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, ácido propanóico, levulinato de cálcio, ácido pentanóico, fosfato de cálcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de hidróxido de cálcio, acetato de potássio, cloreto de potássio, gluconato de potássio, misturas de potássio, fosfato de potássio dibásico, fosfato de potássio monobásico, misturas de fosfato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, lactato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, misturas de fosfato de sódio, trometamina, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, ácido algínico, água livre de pirogênio, solução salina isotônica, solução de Ringer, álcool

etílico, e misturas dos mesmos.

[00473] Agentes lubrificantes exemplares incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, sílica, talco, malte, gliceril beenato, óleos vegetais hidrogenados, polietileno glicol, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, lauril sulfato de magnésio, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos.

[00474] Óleos naturais exemplares incluem óleos de amêndoa, semente de damasco, abacate, babaçu, bergamota, semente de groselha preta, borragem, *cade*, camomila, canola, cominho, carnaúba, mamona, canela, manteiga de cacau, coco, fígado de bacalhau, café, milho, semente de algodão, emu, eucalipto, prímula, peixe, semente de linhaça, geraniol, cabaça, semente de uva, avelã, hissopo, miristato de isopropila, jojoba, noz kukui, lavandin, lavenda, limão, *litsea cubeba*, noz de macadâmia, malva, semente de manga, semente de espiga de prado, vison, noz moscada, oliva, laranja, laranja áspera, palma, semente de palma, semente de pêssigo, amendoim, semente de papoula, semente de abóbora, colza, farelo de arroz, alecrim, açafreão, sândalo, sasquana, segurelha, espinheiro do mar, gergelim, manteiga de karité, silicone, soja, girassol, árvore do chá, cardo, *tsubaki*, *vetiver*, noz, e gérmen de trigo. Óleos sintéticos exemplares incluem, porém não estão limitados a, estearato de butila, triglicerídeo caprílico, triglicerídeo cáprico, ciclometicona, dietil sebacato, dimeticona 360, isopropil miristato, óleo mineral, octildodecanol, álcool oleílico, óleo de silicone, e misturas dos mesmos.

[00475] Formas de dosagem líquida para administração oral e parenteral incluem emulsões farmacologicamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos ingredientes ativos, as formas de dosagem líquidas podem compreender diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como

álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (por exemplo, óleos de sementes de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino, e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes, e perfumantes. Em certas modalidades para administração parenteral, os conjugados descritos aqui são misturados com agentes solubilizantes tais como Cremophor[®], alcoóis, óleos, óleos modificados, glicóis, polissorbatos, ciclodextrinas, polímeros, e misturas dos mesmos.

[00476] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o ingrediente ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacologicamente aceitável, inerte tais como citrato de sódio ou fosfato de cálcio e/ou (a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, (b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia, (c) umectantes tais como glicerol, (d) agentes desintegrantes tais como ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, (e) agentes de retardamento de solução tais como parafina, (f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, (g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, (h) absorventes tais como caulim e argila de bentonita, e (i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, com-

primidos, e pílulas, a forma de dosagem pode incluir um agente de tamponamento.

[00477] Composições sólidas de um tipo similar podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macias ou duras usando tais excipientes como lactose ou leite doce bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de farmacologia. Elas podem opcionalmente compreender agentes de opacidade e podem ser de uma composição que libera os ingredientes ativos apenas, ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições de encapsulamento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macias ou duras usando tais excipientes como lactose ou leite doce bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[00478] O ingrediente ativo pode estar em uma forma microencapsulada com um ou mais excipientes como observado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação, e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o ingrediente ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose, ou amido. Tais formas de dosagem podem compreender como é prática normal, substâncias adicionais outras que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de comprimidos e auxiliares de comprimido tais como estearato de magnésio e celulose microcristali-

na. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem compreender agentes de tamponamento. Eles podem opcionalmente compreender agentes de opacidade e podem ser de uma composição que libera os ingredientes ativos apenas, ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de agentes de encapsulamento que podem ser usados incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00479] Formas de dosagem para administração tópica e/ou transdérmica de um composto descrito aqui podem incluir pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, *sprays*, inalantes, e/ou emplastos. Geralmente, o ingrediente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável e/ou quaisquer conservantes necessários e/ou tampões como pode ser necessário. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastos transdérmicos, que muitas vezes têm a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de um ingrediente ativo ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas, por exemplo, por dissolução e/ou dispersão do ingrediente ativo no meio adequado. Alternativamente ou adicionalmente, a taxa pode ser controlada por fornecendo uma membrana de controle de taxa e/ou dispersando o ingrediente ativo em uma matriz de polímero e/ou gel.

[00480] Dispositivos adequados para uso na liberação de composições farmacêuticas intradérmicas descritas aqui incluem dispositivos de agulha curta. Composições intradérmicas podem ser administradas por dispositivos que limitam o comprimento de penetração eficaz de uma agulha na pele. Alternativamente ou adicionalmente, seringas convencionais podem ser usadas no método clássico de mantoux de administração intradérmica. Dispositivos de injeção a jato que liberam formulações líquidas para a derme por meio de um injetor a jato de líquido e/ou por meio de uma agulha que perfura o estrato córneo e

produz um jato que atinge a derme são adequadas. Dispositivos de liberação de pó/partícula balísticos que usam gás comprimido para acelerar o composto em forma de pó através das camadas da pele para a derme são adequados.

[00481] Formulações adequadas para administração tópica incluem, porém não estão limitados a, preparações líquidas e/ou semilíquidas tais como linimentos, loções, emulsões óleo em água e/ou água em óleo tais como cremes, pomadas, e/ou pastas, e/ou soluções e/ou suspensões. Formulações topicamente administráveis podem, por exemplo, compreender de cerca de 1% a cerca de 10% (p/p) de ingrediente ativo, embora a concentração do ingrediente ativo possa ser tão alto quanto o limite de solubilidade do ingrediente ativo no solvente. Formulações para administração tópica podem também compreender um ou mais dos ingredientes adicionais descritos aqui.

[00482] A composição farmacêutica descrita aqui pode ser preparada, embalada, e/ou vendida em uma formulação adequada para administração pulmonar por meio da cavidade bucal. Tal formulação pode compreender partículas secas que compreendem o ingrediente ativo e que tem um diâmetro na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 7 nanômetros, ou de cerca de 1 a cerca de 6 nanômetros. Tais composições estão convenientemente na forma de pós secos para administração usando um dispositivo compreendendo um reservatório de pó seco ao qual uma corrente de propulsor pode ser direcionada para dispersar o pó e/ou usando um recipiente de distribuição de pó/solvente autopropulsor tal como um dispositivo compreendendo o ingrediente ativo dissolvido e/ou suspenso em um propulsor de baixo ponto de ebulição em um recipiente selado. Tais pós compreendem partículas em que pelo menos 98% das partículas por peso tem um diâmetro maior do que 0,5 nanômetros e pelo menos 95% das partículas por número tem um diâmetro menor do que 7 nanômetros. Alternativamente, pelo menos

95% das partículas por peso têm um diâmetro maior do que 1 nanômetro e pelo menos 90% das partículas por número têm um diâmetro menor do que 6 nanômetros. Composições de pó seco podem incluir um diluente de pó fino sólido tal como açúcar e são convenientemente fornecidas em uma forma de dosagem unitária.

[00483] Propulsores de baixo ponto de ebulição geralmente incluem propulsores líquidos tendo um ponto de ebulição de menos de 65 °F em pressão atmosférica. Geralmente o propulsor pode constituir 50 a 99,9% (p/p) da composição, e o ingrediente ativo pode constituir 0,1 a 20% (p/p) da composição. O propulsor pode também compreender ingredientes adicionais tais como um surfactante líquido não iônico e/ou sólido aniônico e/ou um diluente sólido (que pode ter um tamanho de partícula da mesma ordem que partículas compreendendo o ingrediente ativo).

[00484] Embora as descrições de composições farmacêuticas fornecidas aqui sejam principalmente direcionadas a composições farmacêuticas que são adequadas para administração a humanos, será entendido pelo técnico versado que tais composições são geralmente adequadas para administração a animais de todos os tipos. Modificação de composições farmacêuticas adequada para administração a humanos a fim de tornar as composições adequadas para administração a vários animais é bem entendida, e o farmacologista veterinário normalmente versado pode projetar e/ou realizar tal modificação com experimentação comum.

[00485] Compostos fornecidos aqui são tipicamente formulados na forma de dosagem unitária para facilitar a administração e uniformidade de dosagem. Será entendido, no entanto, que o uso total diário das composições descritas aqui será decidido por um médico dentro do escopo de um julgamento médico sólido. O nível de dose terapêuticamente eficaz específico para qualquer indivíduo ou organismo particu-

lar irá depender de uma variedade de fatores incluindo a doença sendo tratada e a severidade do distúrbio; a atividade do ingrediente ativo específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do indivíduo; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do ingrediente ativo específico empregado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou em coincidência com o ingrediente ativo específico empregado; e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00486] Os compostos e composições fornecidos aqui podem ser administrados por qualquer via, incluindo enteral (por exemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutânea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, retal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, pomadas, cremes, e/ou gotas), mucosal, nasal, bucal, sublingual; por instilação intratraqueal, instilação bronquial, e/ou inalação; e/ou como *spray* oral, *spray* nasal, e/ou aerossol. Vias especificamente contempladas são administração oral, administração intravenosa (por exemplo, injeção intravenosa sistêmica), administração regional por meio de suprimento de sangue e/ou linfa, e/ou administração direta a um sítio afetado. Em geral, a via mais apropriada de administração irá depender de uma variedade de fatores incluindo a natureza do agente (por exemplo, sua estabilidade no ambiente do trato gastrointestinal), e/ou a condição do indivíduo (por exemplo, se o indivíduo é capaz de tolerar administração oral). Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica descrita aqui é adequado para administração tópica à pele de um indivíduo. Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica descrita aqui é adequada para administração transdérmica à pele de um indivíduo. Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica descrita aqui é adequada para administra-

ção às células da pele de um indivíduo.

[00487] A quantidade exata de um composto necessária para alcançar uma quantidade eficaz irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo, por exemplo, de espécies, idade, e condição geral de um indivíduo, severidade dos efeitos colaterais ou distúrbio, identidade do composto particular, modo de administração, e os similares. Uma quantidade eficaz pode estar inclusa em uma dose única (por exemplo, dose oral única) ou doses múltiplas (por exemplo, doses orais múltiplas). Em certas modalidades, quando doses múltiplas são administradas a um indivíduo ou aplicadas a um tecido ou célula, qualquer uma das duas doses das doses múltiplas incluem quantidades diferentes ou substancialmente iguais de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, quando doses múltiplas são administradas a um indivíduo ou aplicadas a um tecido ou célula, a frequência de administração das doses múltiplas ao indivíduo ou aplicação das doses múltiplas ao tecido ou célula é três doses por dia, duas doses por dia, uma dose por dia, uma dose em dias alternados, uma dose a cada três dias, uma dose por semana, uma dose a cada duas semanas, uma dose a cada três semanas, ou uma dose a cada quatro semanas. Em certas modalidades, a frequência de administração das doses múltiplas ao indivíduo ou aplicação das doses múltiplas ao tecido ou célula é uma dose por dia. Em certas modalidades, a frequência de administração das doses múltiplas ao indivíduo ou aplicação das doses múltiplas ao tecido ou célula é duas doses por dia. Em certas modalidades, a frequência de administração de doses múltiplas ao indivíduo ou aplicação das doses múltiplas ao tecido ou célula é três doses por dia. Em certas modalidades, quando doses múltiplas são administradas a um indivíduo ou aplicadas a um tecido ou célula, a duração entre a primeira dose e a última dose das doses múltiplas é um dia, dois dias, quatro dias, uma semana, duas semanas, três semanas, um mês, dois meses, três

meses, quatro meses, seis meses, nove meses, um ano, dois anos, três anos, quatro anos, cinco anos, sete anos, dez anos, quinze anos, vinte anos, ou o tempo de vida do indivíduo, tecido, ou célula. Em certas modalidades, a duração entre a primeira dose e a última dose das doses múltiplas é três meses, seis meses, ou um ano. Em certas modalidades, a duração entre a primeira dose a última dose das doses múltiplas é o tempo de vida do indivíduo, tecido, ou célula. Em certas modalidades, uma dose (por exemplo, uma dose única, ou qualquer dose de doses múltiplas) descrita aqui inclui independentemente entre 0,1 µg e 1 µg, entre 0,001 mg e 0,01 mg, entre 0,01 mg e 0,1 mg, entre 0,1 mg e 1 mg, entre 1 mg e 3 mg, entre 3 mg e 10 mg, entre 10 mg e 30 mg, entre 30 mg e 100 mg, entre 100 mg e 300 mg, entre 300 mg e 1,000 mg, ou entre 1 g e 10 g, inclusive, de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, uma dose descrita aqui inclui independentemente entre 1 mg e 3 mg, inclusive, de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, uma dose descrita aqui inclui independentemente entre 3 mg e 10 mg, inclusive, de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, uma dose descrita aqui inclui independentemente entre 10 mg e 30 mg, inclusive, de um composto descrito aqui. Em certas modalidades, uma dose descrita aqui inclui independentemente entre 30 mg e 100 mg, inclusive, de um composto descrito aqui.

[00488] Faixas de dose como descritas aqui para fornecer orientação para a administração de composições farmacêuticas fornecidas a um adulto. A quantidade a ser administrada a, por exemplo, uma criança ou um adolescente pode ser determinada por um médico ou pessoa versada na técnica e pode ser inferior ou a mesma que aquela administrada a um adulto. Em certas modalidades, uma dose descrita aqui é uma dose para um humano adulto cujo peso corporal é 70 kg.

[00489] Um inibidor de SIK ou composição, como descrito aqui, po-

de ser administrado em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais (por exemplo, agentes terapeuticamente e/ou profilaticamente ativos) úteis no aumento da pigmentação de pele e/ou redução do risco de câncer de pele. Os compostos ou composições podem ser administrados em combinação com agentes farmacêuticos adicionais que melhoram sua atividade (por exemplo, atividade (por exemplo, potência e/ou eficácia) no aumento de pigmentação de pele e/ou redução do risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo, e/ou na inibição da atividade de SIK em um indivíduo), melhoram biodisponibilidade, melhoram segurança, reduzem resistência ao fármaco, reduzem e/ou modificam metabolismo, inibem excreção, e/ou modificam distribuição em um indivíduo ou célula. Deve ser também apreciado que a terapia empregada pode alcançar um efeito desejado para o mesmo distúrbio, e/ou ele pode alcançar diferentes efeitos. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica descrita aqui incluindo um inibidor de SIK descrito aqui e um agente farmacêutico adicional mostra um efeito sinérgico que é ausente em uma composição farmacêutica incluindo um inibidor de SIK e o agente farmacêutico adicional, porém não ambos.

[00490] O inibidor de SIK ou composição pode ser administrado simultaneamente com, antes de, ou subsequente a um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, que são diferentes do composto ou composição e pode ser útil como, por exemplo, terapias de combinação no aumento de pigmentação de pele e/ou redução do risco de câncer de pele. Agentes farmacêuticos incluem agentes terapeuticamente ativos. Agentes farmacêuticos também incluem agentes profilaticamente ativos. Agentes farmacêuticos incluem pequenas moléculas orgânicas tais como compostos de fármaco (por exemplo, compostos aprovados para uso humano ou veterinário pela *U.S. Food and Drug Administration* como fornecido no *Code of Federal Regulations* (CFR)), peptí-

deos, proteínas, carboidratos, monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipeptídeos sintéticos ou proteínas, pequenas moléculas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácido nucleicos, DNAs, RNAs, nucleotídeos, nucleosídeos, oligonucleotídeos, oligonucleotídeos antissentido, lipídeos, hormônios, vitaminas, e células. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente farmacêutico útil para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele. Cada agente farmacêutico adicional pode ser administrado em uma dose e/ou em um cronograma determinado para aquele agente farmacêutico. Os agentes farmacêuticos adicionais podem também ser administrados juntos em conjunto com e/ou com o inibidor de SIK ou composição descrita aqui em uma dose única ou administrados separadamente em doses diferentes. A combinação particular para empregar em um regime irá levar em conta a compatibilidade do inibidor de SIK descrito aqui com os agentes farmacêuticos adicionais e/ou o efeito terapêutico e/ou profilático desejado a ser alcançado. Em geral, é esperado que os agentes farmacêuticos adicionais em combinação sejam utilizados em níveis que não excedam os níveis nos quais eles são utilizados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis utilizados em combinação serão inferiores que aqueles utilizados individualmente.

[00491] Os agentes farmacêuticos adicionais incluem, porém não estão limitados a, agentes antiproliferativos, agentes de doenças anti-musculoesqueléticas, agentes anticâncer, agentes citotóxicos, agentes antiangiogênese, agentes anti-inflamatórios, imunossupressores, agentes antibacterianos, agentes antivirais, agentes cardiovasculares, agentes redutores de colesterol, agentes antidiabéticos, agentes antialérgicos, agentes contraceptivos, e agentes para aliviar a dor. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente antipro-

liferativo. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente antidoença musculoesquelética. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente anticâncer. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente antiviral. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um aglutinante ou inibidor de uma proteína cinase. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em moduladores epigenéticos ou transcricionais (por exemplo, inibidores de metiltransferase de DNA, inibidores de histona desacetilase (inibidores de HDAC), inibidores de lisina metiltransferase), fármacos antimitóticos (por exemplo, taxanos e vinca alcaloides), moduladores de receptores de hormônio (por exemplo, moduladores de receptor de estrogênio e moduladores de receptor de andrógeno), inibidores de via de sinalização celular (por exemplo, inibidor de proteína tirosina cinase), moduladores de estabilidade de proteína (por exemplo, inibidores de proteassoma), inibidores de Hsp90, glicocorticoides, ácidos retinóicos totalmente *trans*, e outros agentes que promovem diferenciação. Em certas modalidades, os compostos descritos aqui ou composições farmacêuticas podem ser administrados em combinação com uma terapia de agente anticâncer incluindo, porém não limitado a, cirurgia, terapia de radiação, transplante (por exemplo, transplante de células-tronco, transplante de medula óssea), imunoterapia, e quimioterapia. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente para redução do risco de câncer de pele em um indivíduo. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente para indução de síntese de eumelanina, indução maturação melanossômica, exportação, e localização, ou indução de expressão de fator de transcrição associado a microftalmia (MITF).

Métodos de Tratamento e Usos

[00492] A presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de SIK (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3) em um indivíduo ou célula. A presente invenção também fornece métodos para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. A presente invenção fornece métodos para aumentar a pigmentação da pele para propósitos cosméticos. Em certas modalidades, são fornecidos aqui métodos de aumento da aparência de escurecimento de pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos usando os compostos descritos (por exemplo, por meio de administração tópica dos compostos descritos). Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de aumento da aparência de pigmentação de pele em um indivíduo, o método compreendendo administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de cinase induzível por sal (SIK) de qualquer uma das Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), e (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, tautômero, ou estereoisômero do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[00493] Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de tratamento de erupção polimórfica à luz (por exemplo, hipersensibilidade ao sol). A presente invenção fornece métodos de indução de síntese de eumelanina. A presente invenção fornece métodos de indução de maturação melanossômica, exportação, e localização. Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução (por exemplo, induzindo temporariamente e reversivelmente) de expressão de fator de transcrição associada à microftalmia (MITF). Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução de aumento de expressão de fator de transcrição associada à microftalmia (MITF). Em certas modalidades, indução de expressão de MITF

compreende induzir temporariamente e reversivelmente expressão de MITF.

[00494] Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3) em um indivíduo. Em certas modalidades, a atividade de uma SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3) em um indivíduo é inibida por um método descrito aqui por pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, ou pelo menos cerca de 90%. Em algumas modalidades, a atividade de SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3) em um indivíduo é seletivamente inibida pelo método. Em algumas modalidades, a atividade de SIK2 em um indivíduo é seletivamente inibida pelo método. Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição de SIK na pele de um indivíduo.

[00495] Outro aspecto da presente invenção se refere a métodos de tratamento da doença associada com SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3).

[00496] Ainda em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de prevenção de câncer de pele descrito aqui em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00497] Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método compreende administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de cinase induzível por sal (SIK) de qualquer uma das Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), e (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, tautômero, ou estereoisômero do mesmo, ou uma composição farmacêutica do

mesmo. Em certas modalidades, são fornecidos métodos de aumento reversível de pigmentação de pele e/ou redução do risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método compreende administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de SIK de compostos descritos aqui. Em certas modalidades, aumento de pigmentação de pele compreende aumento reversível de pigmentação de pele.

[00498] Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem administração a um indivíduo em necessidade dos mesmos de uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui. Em certas modalidades, o indivíduo sendo administrado um composto ou composição farmacêutica descrita aqui é um humano. Em certas modalidades, o indivíduo sendo administrado um composto ou composição farmacêutica descrita aqui é um animal não humano. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK por pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98%. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK por não mais do que 10%, não mais do que 20%, não mais do que 30%, não mais do que 40%, não mais do que 50%, não mais do que 60%, não mais do que 70%, não mais do que 80%, não mais do que 90%, não mais do que 95%, ou não mais do que 98%. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para inibição da atividade de uma SIK por uma faixa entre uma percentagem descrita neste parágrafo e outra percentagem descrita neste parágrafo, inclusive.

[00499] Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem

administração a um indivíduo em necessidade dos mesmos uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui. Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem administração tópica a um indivíduo em necessidade dos mesmos de uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui. Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem administração a um indivíduo em necessidade dos mesmos a quantidade profilaticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui. Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem administrar topicamente a um indivíduo em necessidade dos mesmos a quantidade profilaticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui.

[00500] Em outro aspecto, a presente invenção fornece os compostos descritos aqui para uso em um método descrito aqui (por exemplo, método de inibição de SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3)), ou um método para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Os compostos fornecidos podem ser usados em um método de indução de uma condição de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, é fornecido um método para aumentar a pigmentação da pele por administração dos compostos descritos aqui. Em certas modalidades, é fornecido um método para aumentar a pigmentação da pele e/ou reduzindo o risco de câncer de pele por administração tópica dos compostos descritos aqui à pele de um indivíduo em uma parte do corpo. Em certas modalidades, a parte do corpo é a face do indivíduo. Em certas modalidades, a parte do corpo é o pescoço do indivíduo. Em certas modalidades, a parte do corpo é o peito do indivíduo. Em certas modalidades, a parte do corpo são as costas do indivíduo. Em certas modalidades, a pele na parte do corpo é pele nos braços do indivíduo. Em certas modalidades, a pele na par-

te do corpo é pele nas pernas do indivíduo. Em certas modalidades, a pele é no torso do indivíduo. Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição de SIK na pele de um indivíduo. Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de indução de síntese de eumelanina. Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução de maturação melanossômica, exportação, e localização. Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução de expressão de fator de transcrição associada à microftalmia (MITF). Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de indução de aumento de expressão de fator de transcrição associada à microftalmia (MITF).

[00501] Ainda em outro aspecto, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas descritas aqui para uso em um método descrito aqui (por exemplo, um método de inibição de SIK, (por exemplo, SIK1, SIK2, ou SIK3)), ou método de aumento de pigmentação de pele em um indivíduo em necessidade do mesmo. Ainda em outro aspecto, a presente invenção fornece os compostos descritos aqui, ou uma formulação tópica do mesmo, para uso em um método de indução de uma condição (por exemplo, aumento de pigmentação de pele) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

EXEMPLOS

[00502] A fim de que a invenção possa ser mais completamente compreendida, os seguintes exemplos são estabelecidos. Os exemplos descritos nesta aplicação são oferecidos para ilustrar os compostos, composições farmacêuticas, usos, e métodos fornecidos aqui e não são para ser construídos de qualquer maneira como limitando seu escopo.

Métodos

[00503] *Materiais.* Inibidores de cinase induzíveis de sal foram dissolvidos em 30% de propileno glicol + 70% de etanol.

[00504] *Perfil de quinona.* Perfil de quinona foi realizado usando KinomeScan ScanMAX em concentração de composto de 1 μ M. Protocolos são disponíveis de DiscoverX®.

[00505] *Ensaio in vitro de atividade de cinase.* As atividades bioquímicas contra SIK2 foram medidas por ensaio de alteração de mobilidade baseado em paquímetro (PerkinElmer®). Para estes experimentos, hSIK2 com etiqueta His6-MBP de comprimento completo (4 nM) foi incubado com derivados de HG-9-91-01 em tampão contendo 100 mM de HEPES 7,5, 10 mM de MgCl₂, 2,5 mM de DTT, 0,004% de Tween20, 0,003% de Brij-35, 30 μ M de ATP e 1,5 μ M de ProfilerPro FL-Peptide 10 (5-FAMKKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR-COOH (SEQ ID NO: 1), PerkinElmer®, Catalog No. 760354) em temperatura ambiente. Reações foram saciadas por adição de 20 mM de EDTA (pH 8) após 1 hora, e percentagem de conversão de substrato foi medida por LabChip EZ Reader II (PerkinElmer®). IC₅₀'s para inibição de SIK2 foram calculadas usando regressão não linear SmartFit em Genedata® Screener software suite (Genedata®).

[00506] Todos os outros ensaios de cinase *in vitro* foram conduzidos usando o SelectScreen Cinase Profiling Service in Thermo Fisher Scientific® (Madison, WI). Os protocolos são disponíveis de *website* Thermo Fisher Scientific®.

[00507] *Cultura Celular.* Células UACC257 e UACC62 foram cultivadas em RPM1 + 1% de penicilina e estreptomicina + 5% de soro fetal bovino. Melanócitos humanos normais foram cultivados em TIVA, e em jejum durante 24 horas em HAM's F-12 + 1% de penicilina e estreptomicina antes de todos os experimentos moleculares.

[00508] *qPCR.* mRNA foi extraído de células usando o RNeasy Mini Kit (Qiagen®). *Kit KAPA SYBR® FAST Universal One-Step qRT-PCR* (KAPA BIOSYSTEMS®) foi usado para preparar amostras de mRNA para qPCR e amostras foram analisadas usando o Sistema

7500 Fast Real Time PCR (Applied Biosystems®). A expressão relativa de cada gene foi calculada por programa de Software de Sistema 7500 Fast, que utiliza *Ct* normalizado para níveis de mRNA de RPL11 para calcular expressão relativa. Resultados são reportados em relação às células de controle.

[00509] *Experimentos de peletização de célula.* 1×10^5 células UACC257 foram colocadas por cavidades em uma placa de 6 cavidades. Células foram tratadas diariamente (1x/dia) com 4 μ M de inibidor de SIKs HG 9-91-01, YKL 06-061, ou YKL 06-062 ou controle de veículo. Após 3 dias, células foram tripsinizadas com 0,25% de tripsina, ressuspenso em meio RPMI, e peletizado. Péletes foram lavadas 1x com PBS e deixados secar antes de imageamento.

[00510] *Camundongos.* Camundongos C57BL/6J *Mc1r^{e/e}* foram cruzados com camundongos transgênicos K14-Scf. C57BL/6J *Tyr^{c2j/c2j}* foram cruzados com camundongos transgênicos K14-Scf. (Kunisada *et al.* 1998; D'Orazio *et al.* 2006).

[00511] *Fotos.* Fotos foram tiradas usando uma Nikon® D50 DSLR com uma Nikon® Nikkor 40 mm f/2,8 DX G AF-S. A velocidade do obturador variou de 1/40 a 1/250 e abertura variou de F3-F8. Ott-Lite Model L139AB foram usados para criar iluminação uniforme para fotos.

[00512] *Experimentos de Pigmentação de Rato.* Animais foram tratados com controle de veículo ou 37,5 mM de HG 9-9-01 até que o escurecimento bruto uniforme fosse visível, como indicado nas legendas das figuras. Diferenças diárias no escurecimento da pele foram medidas por colorimetria refletiva. A pele foi colhida, fixada e processada para incorporação de parafina. Seções foram cortadas de blocos de parafina, e seções foram coradas utilizando hematoxilina e eosina (morfologia) e Fontana-Masson (melanina). Dissolução de melanina foi conduzida utilizando método de lise de NaOH (Wakamatsu e Ito 2002).

[00513] *Experimentos de Pigmentação Humana.* Explantes de pele de peito humano de espessura total foram cultivados em placas de Petri com um meio DMEM livre de vermelho fenol de fase sólida e fase líquida com 20% de estreptomicina de penicilina, 5% de fungizona (Gibco®), e 10% de FBS. Explantes foram tratados diariamente com veículo ou inibidor de SIK como indicado em legendas de figuras. Aplicação passiva se refere a simplesmente aplicar o tratamento na pele sem fricção ou manipulação adicional. Aplicação mecânica se refere à aplicação de agentes na pele com fricção adicional de tratamento com 10 voltas no sentido horário de um aplicador de cotonete com luvas. A pele foi colhida, fixada e processada para incorporação de parafina. Seções foram cortadas de blocos de parafina, e seções foram coradas utilizando hematoxilina e eosina (morfologia) e Fontana-Masson (melanina).

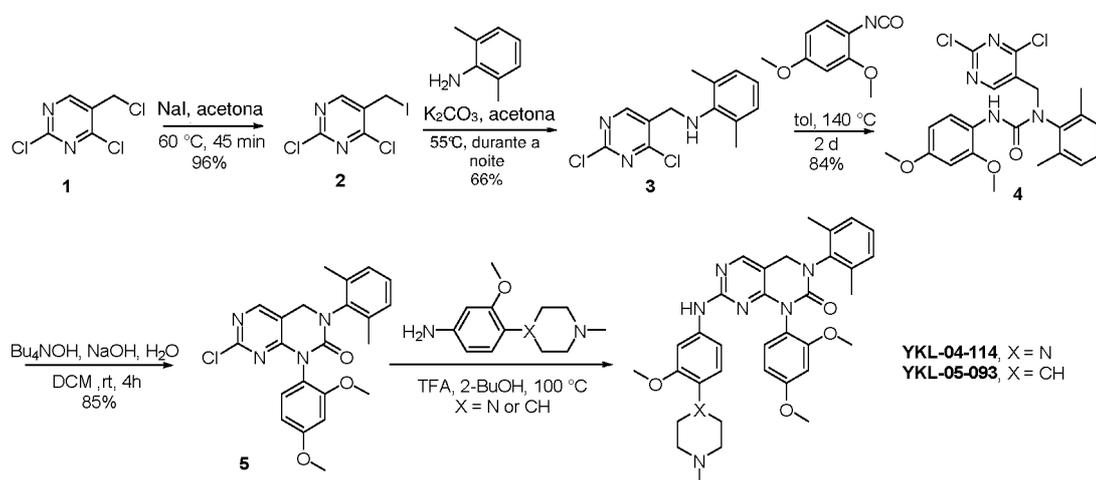
[00514] *Medidas de Colorímetro:* Diferenças em escurecimento da pele foram medidas por colorimetria refletiva (CIE L* eixo de cor branca e preta) utilizando um Colorímetro CR-400 (Minolta®) calibrado por uma placa de calibração (C: Y 93,1, x ,3133, y ,3194) antes de cada conjunto de medidas.

[00515] *Análise Estatística.* Dados são apresentados como a média \pm SD. Significado estatístico de diferenças entre grupos experimentais para experimentos de curva de dose foram avaliados por ANOVA unidirecional com pós-teste de Dunnet. Significado estatístico de diferenças entre grupos experimentais para experimentos de curso de tempo foram avaliados por ANOVA bidirecional com pós-teste de Dunnet. Valores P ajustados de multiplicidade foram reportados para cada comparação, e diferenças de médias foram consideradas significantes se $P < 0,05$.

Exemplo I. Preparação e Caracterização de Compostos Exemplos

[00516] A menos que de outro modo notado, reagentes e solventes foram usados como recebidos de fornecedores comerciais. Espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) foram obtidos em espectrômetro Bruker AVANCE em 400 MHz para próton. Espectros são fornecidos em ppm (δ) e constantes de acoplamento, J , são reportados em Hertz. O pico de solvente foi usado como o pico de referência para espectros de próton. Espectros de LC-MS foram obtidos em espectrômetro de massa de ionização por eletrospray de armadilha de íon Agilent 1100 HPLC LC-MS (ESI).

Síntese de YKL-04-114 e YKL-05-093



2,4-dicloro-5-(iodometil)pirimidina (2)

[00517] Uma mistura de 2,4-dicloro-5-(clorometil)pirimidina (15,0 g, 76,0 mmol), NaI (13,7 g, 91,4 mmol) em acetona foi agitada a 60 °C durante 45 min. O precipitado resultante (NaCl) foi removido por filtração e lavado com acetona. O filtrado combinado foi concentrado para fornecer sólido amarelo claro, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluinto com DCM) para obter 2,4-dicloro-5-(iodometil)pirimidina **2** como um sólido amarelo-claro (30,8 g, produção 96%). LCMS (m/z): 289,3 [$M + H$] $^+$.

N-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina (3)

[00518] Uma mistura de 2,4-dicloro-5-(iodometil)pirimidina **2** (7,0 g, 24,2 mmol), 2,6-dimetilanilina (3,8 g, 31,4 mmol), K_2CO_3 (5,0 g, 36,2

mmol) em acetona (60 mL) foi agitada a 55 °C durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi extraído com EtOAc (150 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (80 mL × 3), secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo / EtOAc = 8/1, 4/1, 1/1) para obter *N*-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina **3** como um sólido marrom-claro (4,5 g, produção de 66%). LCMS (m/z): 282,3 [M + H]⁺.

1-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2,6-dimetilfenil)ureia (4)

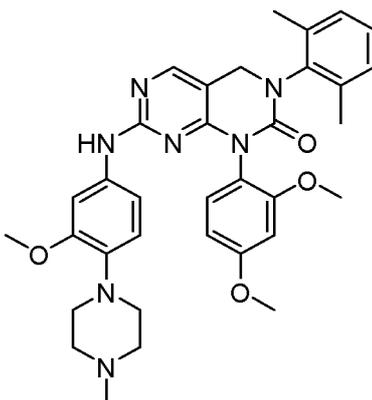
[00519] Um frasco de fundo redondo com um aparato Dean-Stark foi carregado com *N*-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina **3** (3,0 g, 10,6 mmol), 1-isocianato-2,4-dimetoxibenzeno (2,5 g, 14,0 mmol), tolueno (3 mL). A mistura foi agitada a 130 °C durante 2 dias, resfriada para temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo / EtOAc = 4/1, 2/1, 1/1, EA) para obter 1-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2,6-dimetilfenil)ureia **4** como um sólido marrom claro (4,1 g, produção de 84%). LCMS (m/z): 461,4 [M + H]⁺.

7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (5)

[00520] À solução de ((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2,6-dimetilfenil)ureia **4** (3,1 g, 6,7 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado Bu₄NOH (174 mg, 0,67 mmol), NaOH (474 mg, em 2 mL de H₂O, 11,8 mmol). A mistura foi agitada a rt durante 4 h. A mistura final foi diluída com H₂O (20 mL), extraída com DCM (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução (50 mL × 2), secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH = 20/1) para fornecer 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-

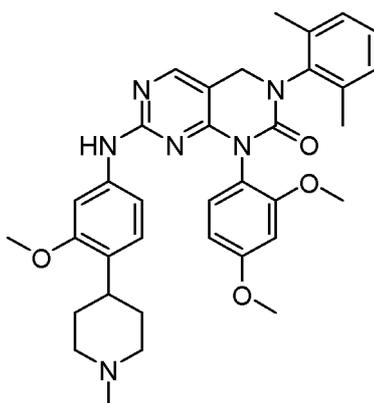
3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1*H*)-ona **5** como um sólido esbranquiçado (2,4 g, produção de 85%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,37 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS (m/z): 425,4 [M + H]⁺.

YKL-04-114



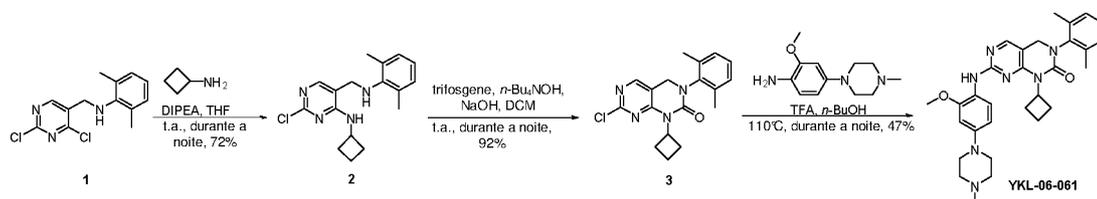
[00521] Uma mistura de 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1*H*)-ona **5** (10 mg, 0,024 mmol), 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (7,8 mg, 0,035 mmol), e TFA (5,5 mg, 0,048 mmol) em 2-BuOH (0,5 mL) foi agitada a 100 °C durante a noite. A reação foi resfriada e concentrada. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (MeOH/H₂O 5:95 - 100:0), seguido por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para fornecer YKL-04-114 como um sólido branco (8,0 mg, 56%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 610,7 [M + H]⁺.

YKL-05-093



[00522] Uma mistura de 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona **5** (100 mg, 0,24 mmol), 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (78 mg, 0,35 mmol), e TFA (55 mg, 0,48 mmol) em 2-BuOH (5 mL) foi agitada a 100 °C durante a noite. A reação foi resfriada e concentrada. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (MeOH/H₂O 5:95 - 100:0), seguido por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para fornecer YKL-05-093 como um sólido branco (127 mg, 89%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65-6,62 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 4H); LCMS (m/z): 609,7 [M + H]⁺.

Síntese de YKL-06-061



2-cloro-N-ciclobutil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (2)

[00523] Uma mistura de N-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina (**1**) (1,10 g, 3,91 mmol), ciclobutanamina (1,67 g, 23,49 mmol) e DIPEA (6 mL) em THF (100 mL) foi agitada em temperatura

ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado por coluna *rápida* (eluindo com acetato de etila / PE = 0 a 15%) para fornecer 2-cloro-N-ciclobutil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (**2**) como sólido branco (0,90 g, produção de 72%). LCMS (m/z): 317 [M + H]⁺.

7-cloro-1-ciclobutil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (3)

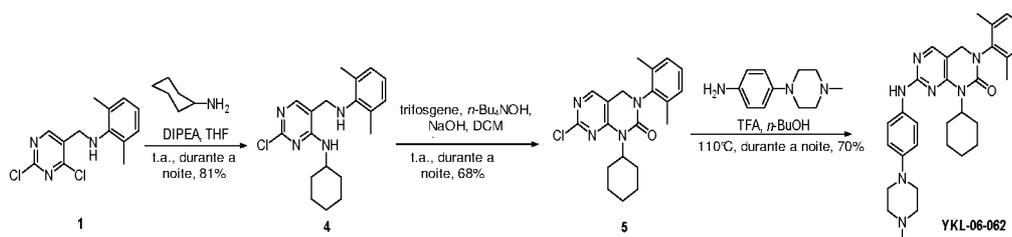
[00524] Uma mistura de 2-cloro-N-ciclobutil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (**2**) (0,75 g, 2,37 mmol) e trifosgene (1,05 g, 3,56 mmol) em DCM (100 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, a uma solução de NaOH (1,90 g, 47,5 mmol) e *n*-Bu₄NOH (78 mg, 0,301 mmol) em H₂O (24 mL) foi adicionado, a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A camada orgânica foi lavada com H₂O (50 mL × 2), secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada, o resíduo foi purificado por coluna *rápida* (eluindo com acetato de etila / PE = 0 a 15%) para fornecer 7-cloro-1-ciclobutil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (**3**) como sólido branco (750 mg, produção de 92%). LCMS (m/z): 343 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 4,83-4,92 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 0,8Hz, 2H), 2,52-2,59 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,74-1,92 (m, 2H).

1-ciclobutil-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (YKL-06-061)

[00525] Uma mistura de 7-cloro-1-ciclobutil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (**3**) (70 mg, 0,204 mmol), 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (66 mg, 0,298 mmol) e TFA (0,5 mL) em *n*-BuOH (5 mL) foi agitada a 110 °C durante a noite, a mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado por prep-HPLC (0,05% de NH₄HCO₃ em CH₃CN-H₂O) para fornecer **YKL-06-061** como sólido

branco (50 mg, produção de 47%). LCMS (m/z): 528 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 3H), 6,56 - 6,60 (m, 2H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,58 - 2,68 (m, 6H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,74-1,89 (m, 2H).

Síntese de YKL-06-062



2-cloro-N-ciclo-hexil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (4)

[00526] Uma mistura de uma mistura de N-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina (**1**) (1,5g, 5,34 mmol), ciclo-hexanamina (3,17 g, 32,0 mmol) e DIPEA (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado por coluna *rápida* (eluindo com acetato de etila / PE = 0 a 12%) para fornecer 2-cloro-N-ciclo-hexil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (**4**) como sólido branco (1,5 g, produção de 81%). LCMS (m/z): 345 [M + H]⁺.

7-cloro-1-ciclo-hexil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (5)

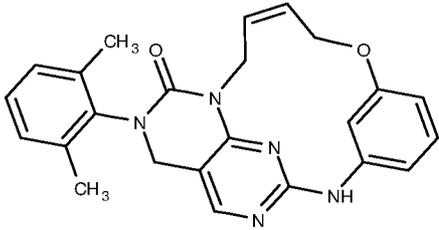
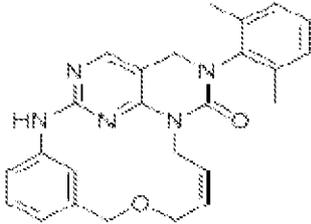
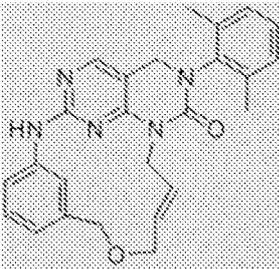
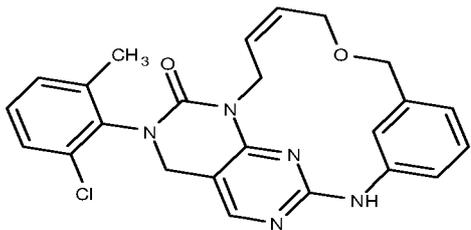
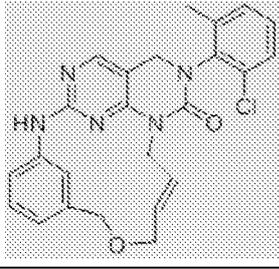
[00527] Uma mistura de 2-cloro-N-ciclo-hexil-5-((2,6-dimetilfenilamino)metil)pirimidin-4-amina (**4**) (1,50 g, 4,36 mmol) e trifosgene (1,94 g, 6,54 mmol) em DCM (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida, uma solução de NaOH (3,49 g, 87,3 mmol) e n-Bu₄NOH (78 mg, 0,301 mmol) em H₂O (43 mL) foi adicionado, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A camada orgânica foi lavada com H₂O (50 mL × 2), secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer

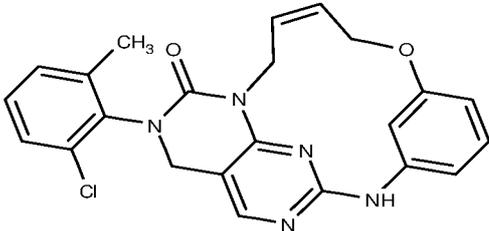
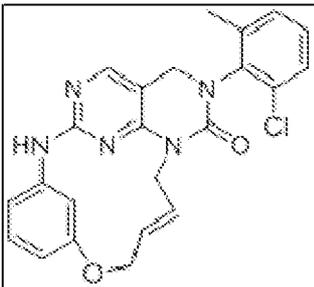
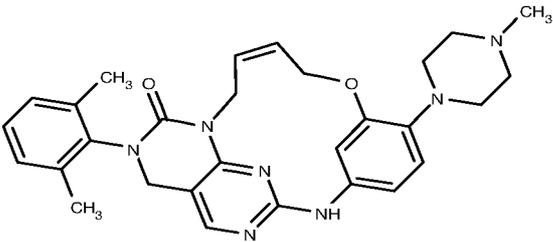
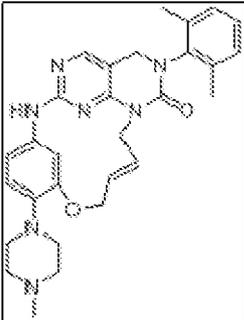
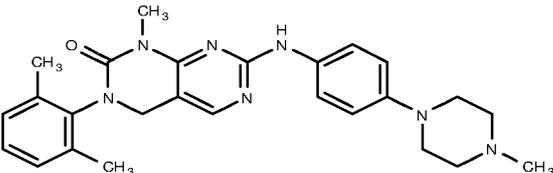
produto cru, então purificada por coluna *rápida* (eluindo com acetato de etila / PE = 0 a 20%) para fornecer 7-cloro-1-ciclo-hexil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hi-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (**5**) como sólido branco (1,1 g, produção de 68%). LCMS (m/z): 371 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 4,63-4,71 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 0,8Hz, 2H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,65-1,86 (m, 5H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 1H).

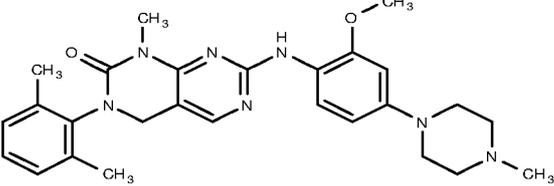
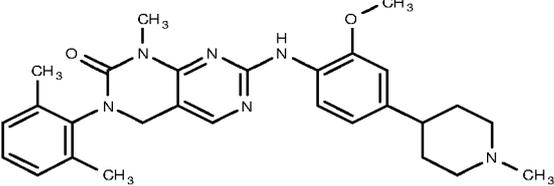
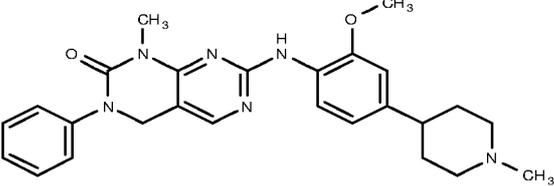
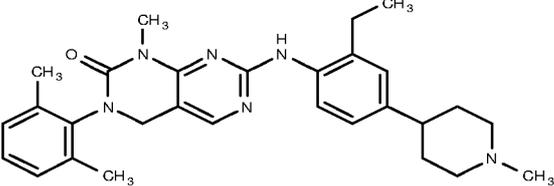
1-ciclo-hexil-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (YKL-06-062)

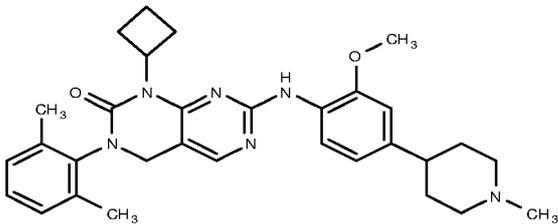
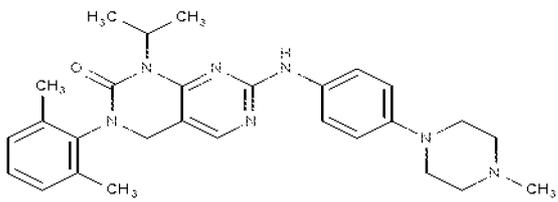
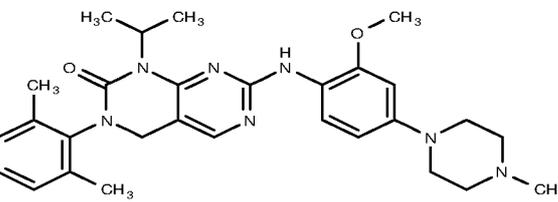
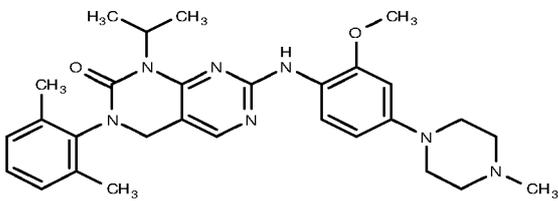
[00528] Uma mistura de 7-cloro-1-ciclo-hexil-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-di-hipirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (**5**) (94 mg, 0,254 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (97 mg, 0,508 mmol) e TFA (0,5 mL) em *n*-BuOH (8 mL) foi agitada a 110 °C durante a noite. A mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado por prep-HPLC (0,05% de NH₄HCO₃ em CH₃CN-H₂O) para fornecer **YKL-06-062** como sólido amarelo claro (94 mg, produção de 70%). LCMS (m/z): 526 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 4,61 - 4,69 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,19 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,76 - 1,86 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,32 - 1,43 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 1H).

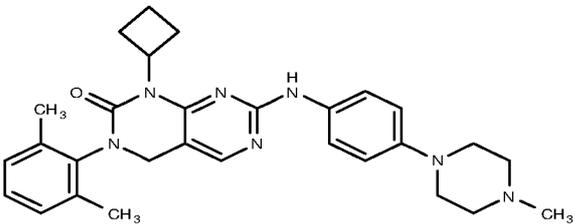
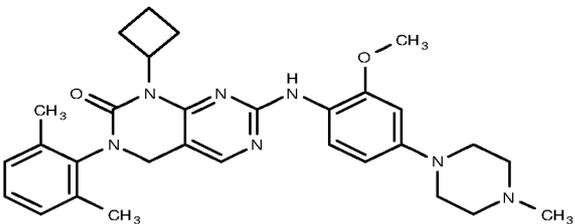
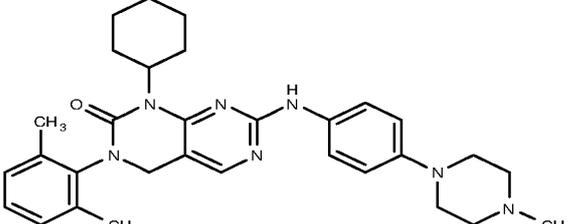
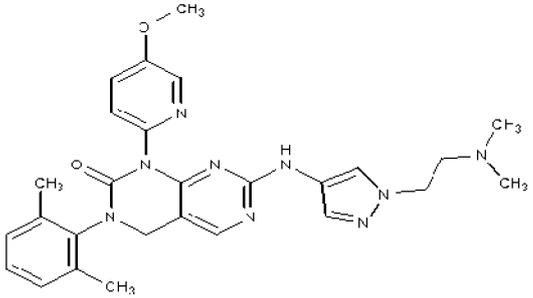
Tabela 1. Os compostos exemplares de Fórmula (I), (II), (III), (IV), e (V)

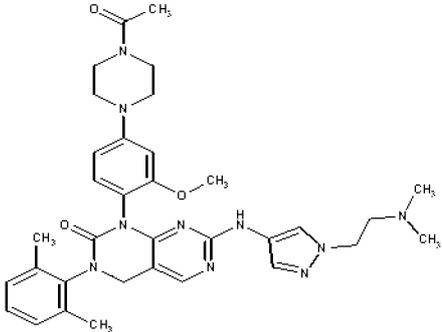
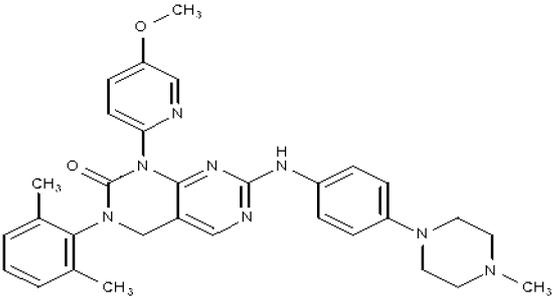
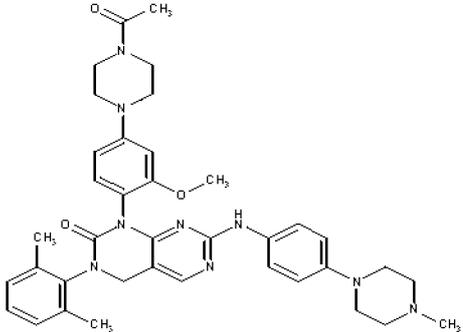
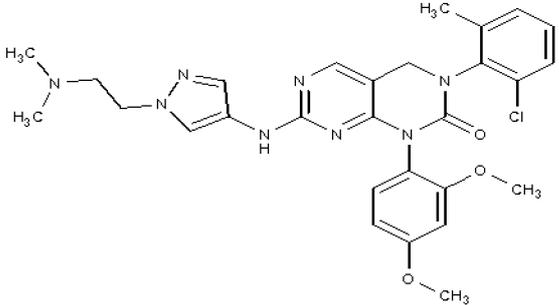
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL 05-120	
YKL 05-200-01	
YKL 05-200-02	
YKL 05-201-1	
YKL 05-201-2	

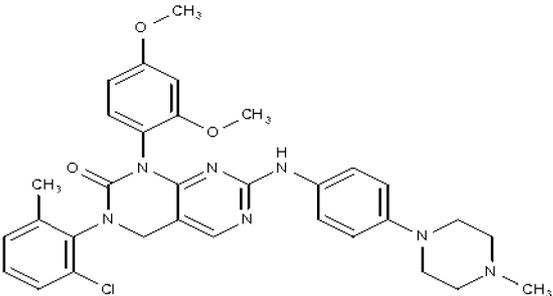
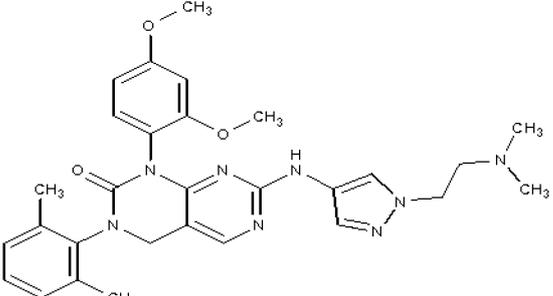
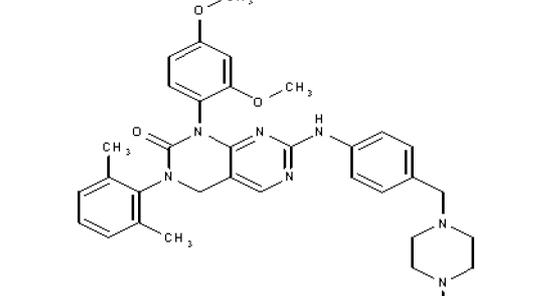
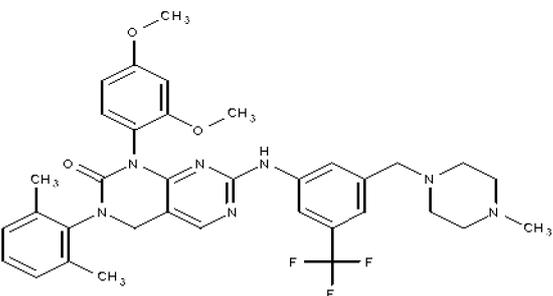
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL 05-203-1	 <p>Chemical structure of YKL 05-203-1: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine ring system. It is substituted with a 2-chlorophenyl group, a methyl group, and a 2-(2-methoxyphenyl)ethyl chain.</p>
YKL 05-203-2	 <p>Chemical structure of YKL 05-203-2: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine ring system. It is substituted with a 2-chlorophenyl group, a methyl group, and a 2-(2-methoxyphenyl)ethyl chain.</p>
YKL 05-204-1	 <p>Chemical structure of YKL 05-204-1: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine ring system. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a methyl group, and a 2-(2-(methylamino)phenoxy)ethyl chain.</p>
YKL 05-204-2	 <p>Chemical structure of YKL 05-204-2: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine ring system. It is substituted with a 2-(2-(methylamino)phenoxy)ethyl chain, a methyl group, and a 2-chlorophenyl group.</p>
YKL 06-029	 <p>Chemical structure of YKL 06-029: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine ring system. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a methyl group, and a 2-(2-(methylamino)phenoxy)ethyl chain.</p>

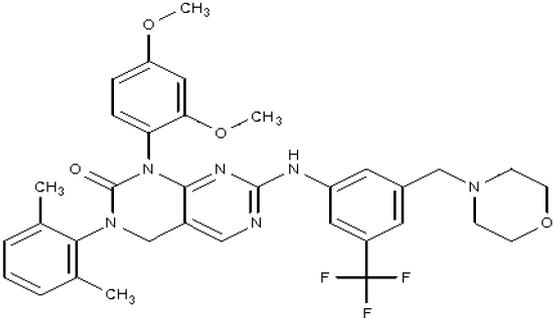
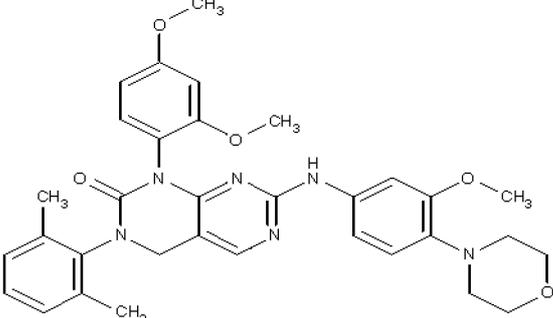
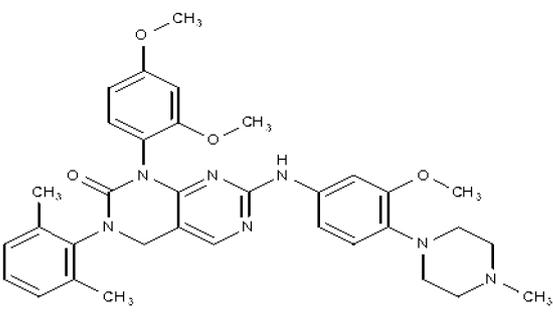
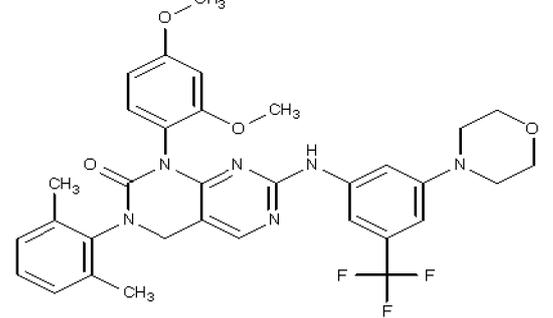
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL 06-030	 <p>Chemical structure of YKL 06-030: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a methylamino group, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-3-methoxyphenyl group.</p>
YKL 06-031	 <p>Chemical structure of YKL 06-031: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a methylamino group, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-3-methoxyphenyl group.</p>
YKL 06-033	 <p>Chemical structure of YKL 06-033: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a phenyl group, a methylamino group, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-3-methoxyphenyl group.</p>
YKL 06-046	 <p>Chemical structure of YKL 06-046: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a methylamino group, a 3-methoxyphenyl group, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>

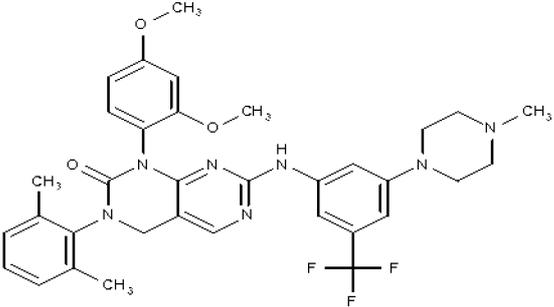
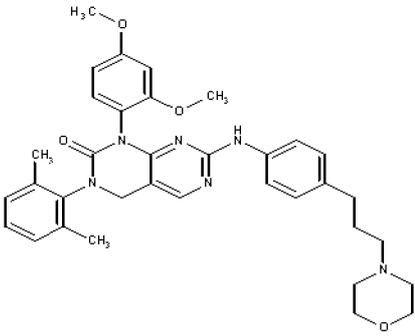
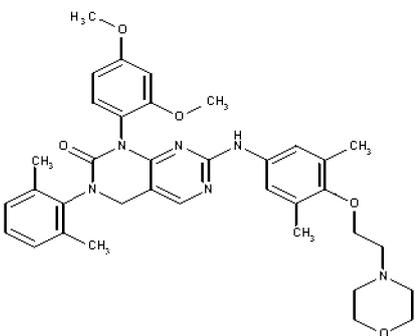
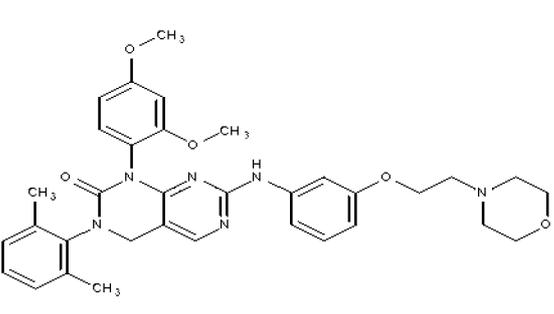
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL 06-050	 <p>The chemical structure of YKL 06-050 features a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group at the 2-position, a cyclobutyl group at the 4-position, and a 4-(4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl group at the 6-position. The piperidine ring is also substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>
YKL 06-058	 <p>The chemical structure of YKL 06-058 features a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group at the 2-position, an isopropyl group at the 4-position, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)phenyl group at the 6-position.</p>
YKL 06-059	 <p>The chemical structure of YKL 06-059 features a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group at the 2-position, an isopropyl group at the 4-position, and a 4-(4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl group at the 6-position. The piperidine ring is also substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>
YKL 06-059	 <p>The chemical structure of YKL 06-059 features a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group at the 2-position, an isopropyl group at the 4-position, and a 4-(4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl group at the 6-position. The piperidine ring is also substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>

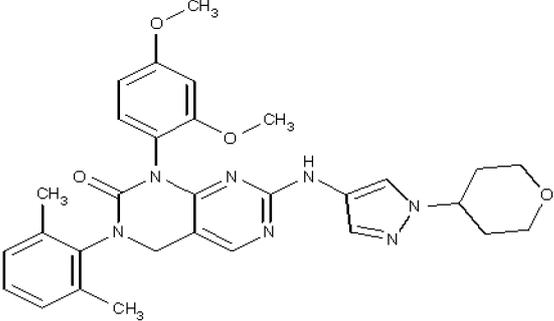
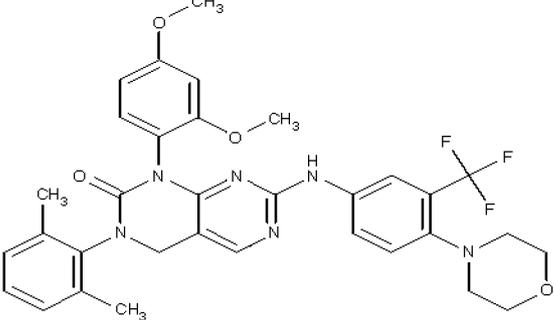
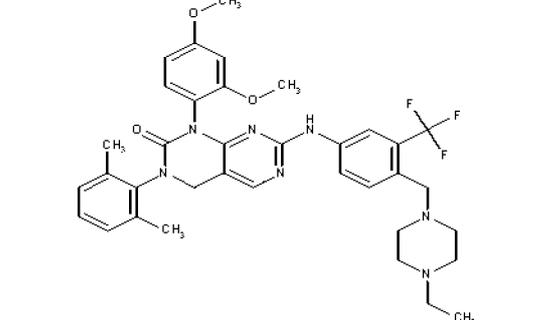
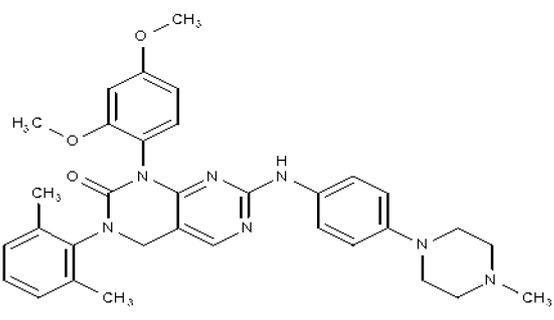
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL 06-060	 <p>Chemical structure of YKL 06-060: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,4-dimethylphenyl group, a cyclobutyl group, and a 4-(N-methylpiperazin-2-yl)phenylamino group.</p>
YKL 06-061	 <p>Chemical structure of YKL 06-061: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,4-dimethylphenyl group, a cyclobutyl group, and a 3-(N-methylpiperazin-2-yl)-4-methoxyphenylamino group.</p>
YKL 06-062	 <p>Chemical structure of YKL 06-062: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,4-dimethylphenyl group, a cyclohexyl group, and a 4-(N-methylpiperazin-2-yl)phenylamino group.</p>
YKL-04-136-8	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-8: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,4-dimethylphenyl group, a 4-methoxyphenyl group, and a 1-(N,N-dimethylpropylamino)imidazole-2-ylamino group.</p>

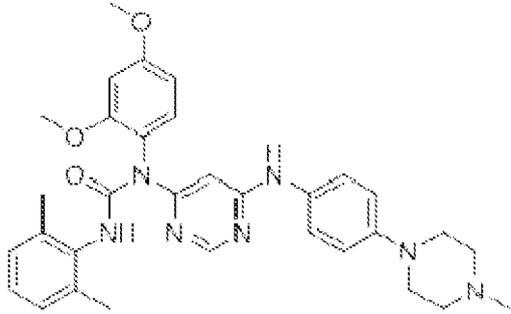
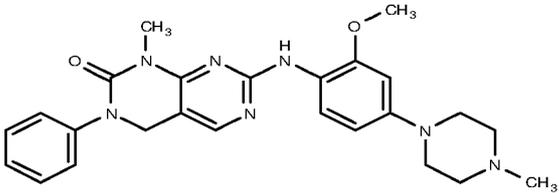
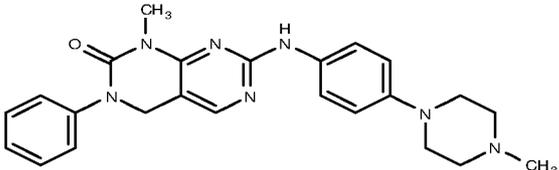
Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL-04-136-7	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-7: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 4-methoxyphenyl group, a 4-(acetamido)phenyl group, and a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)imidazole-5-yl group.</p>
YKL-04-136-6	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-6: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 4-methoxyphenyl group, and a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>
YKL-04-136-5	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-5: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 4-methoxyphenyl group, a 4-(acetamido)phenyl group, and a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>
YKL-04-136-4	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-4: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. It is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)phenyl group, a 4-(dimethylamino)phenyl group, and a 3,5-dimethoxyphenyl group.</p>

Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL-04-136-3	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-3: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>
YKL-04-136-2	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-2: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)imidazole-5-yl group.</p>
YKL-04-136-1	 <p>Chemical structure of YKL-04-136-1: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)methylphenyl group.</p>
YKL-04-125	 <p>Chemical structure of YKL-04-125: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)methyl-2,2,2-trifluorophenyl group.</p>

Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL-04-118	 <p>Chemical structure of YKL-04-118: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 3,4-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(2-(trifluoromethyl)phenoxy)methylpiperazine group.</p>
YKL-04-115	 <p>Chemical structure of YKL-04-115: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 3,4-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(2-(4-methoxyphenoxy)methylpiperazine)phenyl group.</p>
YKL-04-114	 <p>Chemical structure of YKL-04-114: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 3,4-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(2-(4-methoxy-N-methylpiperazine)methyl)phenyl group.</p>
YKL-04-113	 <p>Chemical structure of YKL-04-113: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 3,4-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(2-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)methylpiperazine)phenyl group.</p>

Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL-04-112	 <p>The structure of YKL-04-112 features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 3,4-dimethylphenyl group at the 2-position, a 3,4-dimethoxyphenyl group at the 4-position, and a 2,4-difluorophenyl group at the 6-position. The 6-position is also linked via an amine bridge to a 4-(methylpiperazin-1-yl)phenyl group.</p>
YKL-04-108	 <p>The structure of YKL-04-108 features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 3,4-dimethylphenyl group at the 2-position, a 3,4-dimethoxyphenyl group at the 4-position, and a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)piperazine group at the 6-position.</p>
YKL-04-107	 <p>The structure of YKL-04-107 features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 3,4-dimethylphenyl group at the 2-position, a 3,4-dimethoxyphenyl group at the 4-position, and a 2,4-dimethylphenyl group at the 6-position. The 2,4-dimethylphenyl group is further substituted with a 2-(2-methoxyphenyl)ethylpiperazine group.</p>
YKL-04-106	 <p>The structure of YKL-04-106 features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 3,4-dimethylphenyl group at the 2-position, a 3,4-dimethoxyphenyl group at the 4-position, and a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)piperazine group at the 6-position.</p>

Número do Composto	Estrutura do Composto
YKL-04-105	 <p>Chemical structure of YKL-04-105: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring is further substituted with a morpholine ring.</p>
YKL-04-104	 <p>Chemical structure of YKL-04-104: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The 4-(trifluoromethyl)phenyl group is further substituted with a morpholine ring.</p>
YKL-04-103	 <p>Chemical structure of YKL-04-103: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3,4-dimethoxyphenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The 4-(trifluoromethyl)phenyl group is further substituted with a piperazine ring, which is in turn substituted with an ethyl group.</p>
HG-11-136-01	 <p>Chemical structure of HG-11-136-01: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, and a 4-(methylpiperazine)phenyl group.</p>

Número do Composto	Estrutura do Composto
HG 9-91-01	
HG 11-139-02	
HG 11-137-01	

Exemplo 2. Um método de molécula pequena tópica independente de UV para produção de melanina em pele humana.

Inibição de molécula pequena de SIK induz a expressão de Mitf in vitro.

[00529] Para testar a regulação da via de pigmentação pelo inibidor de SIK HG 9-91-01 (HG) *in vitro*, melanócitos humanos normais, células de melanoma UACC62, e células de melanoma UACC257 foram tratados. Aumentos em expressão de MITF dependents da dose foram observados nestas células (Veja Figure 1A; Figura 7A, 7B, 7G). Os

níveis de RNA do TRPM1 alvo de gene MITF (Miller et al.) foram também aumentados e seguiram as cinéticas retardadas antecipadas com relação à indução de MITF em melanócitos humanos normais (Veja a Figura 1B, 1C) e células UACC257 (Figura 7G, 7H). Pigmentação total foi observada em péletes celulares de células UACC257 após 3 dias de tratamento por HG 9-91-01 (Veja Figure 1D). Estes dados sugerem que a inibição de SIK de molécula pequena podem estimular a via de pigmentação *in vitro*.

[00530] As tabelas 2 a 5 abaixo mostram os efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre o escurecimento da pele, incluindo um teste *in vitro* de indução de MITF seguindo o mesmo protocolo descrito acima no parágrafo 333, em que compostos inibidores de SIK exemplares foram testados quanto a sua indução *in vitro* de MITF.

Tabela 2. Efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre o escurecimento da pele

Nome do Composto	Tipo de Teste	Tipo de Células	Resultados
HG-10-32-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-10-88-02	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-10-93-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-123-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-136-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-137-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-139-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-139-02	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-11-143-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
HG-9-91-01	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-103	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-104	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-105	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-106	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	

Nome do Composto	Tipo de Teste	Tipo de Células	Resultados
YKL-04-107	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-108	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-112	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-113	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-114	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-115	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-118	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-125	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-1	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-10	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-11	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-2	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-3	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-4	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-04-136-5	Indução de MITF <i>in vitro</i>	B16	
YKL-05-120	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-05-200-1	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-05-200-2	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-05-201-1	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-05-201-2	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-05-203-1	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-05-203-2	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-05-204-1	Explantos de pele humana		Escurece

Nome do Composto	Tipo de Teste	Tipo de Células	Resultados
YKL-05-204-2	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-029	Indução de MITF <i>in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-058	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-059	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-060	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-061	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-062	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-29	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-06-30	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-06-31	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-06-33	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-06-46	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento
YKL-06-50	Explantos de pele humana		Leve Escurecimento

Tabela 3: Efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre o escurecimento da pele

Nome do Composto	Tipo de Teste	Tipo de Células	Resultados
HG-11-137-01	Explantos de pele humana		Escurece
HG-11-139-02	Explantos de pele humana		Nenhum Escurecimento
HG-9-91-01	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-04-108	Explantos de pele humana		Escurece
YKL-05-200-2	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-05-201-1	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-05-204-1	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-029	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-059	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-060	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-061	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	
YKL-06-062	<i>Indução de MITF in vitro</i>	UACC62	

Tabela 4: Efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre o escurecimento da pele

Nome do Composto	Tipo de Teste	Resultados
HG-11-137-01	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento
HG-11-139-02	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento
HG-9-91-01	Explantos de pele humana	Escurece
YKL-05-120	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-05-200-1	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-05-200-2	Explantos de pele humana	Escurece
YKL-05-201-1	Explantos de pele humana	Escurece
YKL-05-201-2	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-05-203-1	Explantos de pele humana	Leve Escurecimento

Nome do Composto	Tipo de Teste	Resultados
YKL-05-203-2	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-05-204-1	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-05-204-2	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-058	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-059	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-060	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-061	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-062	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-29	Explantes de pele humana	Escurece
YKL-06-30	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-06-31	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-06-33	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-06-46	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento
YKL-06-50	Explantes de pele humana	Leve Escurecimento

[00531] A Tabela 5 abaixo fornece adicionalmente características de compostos inibidores de SIK exemplares, indução de MITF em células B16, EC₅₀, logP, e condições experimentais para experimentos de escurecimento da pele em camundongos e humanos.

Tabela 5. Efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre o escurecimento da pele; e características de compostos inibidores de SIK exemplares:

Nome do Composto	Peso Molecular (g/mol)	Maior dobra de indução Mitf em células B16	Doadores de ligação a H	Aceptores de ligação a H	Maior indução de concentração observada (uM)	EC50 (uM)	logP	Dias de Camundongo Tratado	□ Camundongo	Escurecimento (Camundongo)	Dias de Humano Tratado	□ Humano	Escurecimento (Humano)
YKL-04-118		1,1			0,08	1424,000	6,36						
YKL-04-136-07		2,4			0,4	0,127	3,38						
HG-9-91-01		2,5			0,06	0,016	6,01	2	25 mM	Escurece	5	25 mM	Nenhum Escurecimento
YKL-04-107		3,6			0,4	0,015	6,43						
YKL-04-136-08		4,1			0,4	0,014	3,57						
YKL-04-112		5,2			0,4	0,215	6,59						
HG-11-136-01		6,1			0,06	0,000	5,55	12	25 mM	Escurece	16	75 mM	Nenhum Escurecimento
YKL-04-136-03		6,2			0,08	0,025	5,8						
HG-11-143-01		6,8			0,4	0,057	5,6	12	25 mM (4 dias) -130 mM (8 dias)	Nenhum Escurecimento			Nenhum Escurecimento
YKL-04-104		8,0			0,4	0,021	6,52						
YKL-04-136-05		8,9			0,4	0,042	5,05						
YKL-04-106		9,0			0,4	0,074	5,4						
YKL-04-136-04		9,2			0,08	0,015	4,13						
YKL-04-136-01		9,7			0,4	0,053	5,55						
YKL-04-125		9,7			0,4	0,133	6,42						
YKL-04-105		9,9			0,08	0,005	4,15						

Nome do Composto	Peso Molecular (g/mol)	Maior dobra de indução Mitf em células B16	Doadores de ligação a H	Acceptores de ligação a H	Maior indução de concentração observada (uM)	EC50 (uM)	logP	Dias de Camundongo Tratado	□ Camundongo	Escurecimento (Camundongo)	Dias de Humano Tratado	□ Humano	Escurecimento (Humano)
YKL-04-115		10,1			0,08	0,024	5,49						
YKL-04-103		10,2			0,08	0,001	6,78						
YKL-04-114		10,4			0,4	0,067	5,55						
YKL-04-113		11,2			0,4	0,657	6,52						
YKL-04-108		13,9			0,08	0,014	6,21						
YKL-04-136-02		16,1			0,08	0,021	4,04						
YKL-04-136-09		16,5			0,4	0,007	5,64						
YKL-04-136-06		26,9			0,08	0,009	5,25						
HG-10-32-01	401,461	2,4	2	5			4,91						
YKL-04-136-10	564,681	16,28	1	8			5,08						
YKL-04-136-11	689,849	9,58	1	9			4,89						
YKL-04-193-1	465,593	2,02	2	7			5,92						
YKL-04-193-2	428,533	2,65	2	7			4,41						
HG-11-137-01	429,518	4,82	1	6			3,34						
HG-11-139-02	459,544	5,76	1	7			3,19						
Controle								2		Nenhum Escurecimento	16		Nenhum Escurecimento

[00532] A Tabela 6 abaixo fornece características de compostos inibidores de SIK exemplares, Maior dobra de indução Mitf, e logP.

Table 7 below fornece características de exemplary inibidor de SIK compostos e logP

Tabela 6. Características de compostos inibidores de SIK exemplares, e efeitos de compostos inibidores de SIK exemplares sobre a indução de MITF.

Nome do Composto	Peso molecular (g/mol)	log P	Doadores de ligação a H	Aceptores de ligação a H	Maior dobra de indução Mitf
HG-10-32-01	401,461	4,91	2	5	2,4
YKL-04-136-10	564,681	5,08	1	8	16,28
YKL-04-136-11	689,849	4,89	1	9	9,58
YKL-04-193-1	465,593	5,92	2	7	2,02
YKL-04-193-2	428,533	4,41	2	7	2,65
HG-11-137-01	429,518	3,34	1	6	4,82
HG-11-139-02	459,544	3,19	1	7	5,76

Tabela 7. Características de compostos inibidores de SIK exemplares

Nome da Molécula	Peso molecular (g/mol)	log P	Doadores de ligação a H	Aceptores de ligação a H
HG-9-91-01	567,681	6,01	2	8
HG-11-137-01	429,518	3,34	1	6
HG-11-139-02	459,544	3,19	1	7
YKL-05-200-2	427,498	4,65	1	5
YKL-05-201-1	447,917	4,74	1	5
YKL-05-204-1	511,618	4,57	1	7
YKL-06-029	457,571	4,37	1	6
YKL-06-059	515,65	4,99	1	7
YKL-06-060	497,634	5,28	1	6
YKL-06-061	527,66	5,12	1	7
YKL-06-062	525,688	6,17	1	6

HG 9-91-01 resgata a melanogênese em camundongos com receptor inativo da melanocortina 1.

[00533] Visto que os resultados *in vitro* demonstraram que a inibição de SIK por HG 9-91-01 positivamente regulou a via de CRTC-CREB-MITF, avaliou-se em seguida se a aplicação tópica deste composto induz a pigmentação independente de *Mc1r* *in vivo*. Para testar isto, um modelo de camundongo "ruivo" anteriormente descrito foi utilizado, o qual é portador do alelo mutante *Mc1r^{e/e}* de inativação e um transgene, K14-SCF, em que a expressão de Fator de Célula Tronco é induzida pelo promotor de Ceratina-14 permitindo *homing* epidérmico de melanócitos (Kunisada *et al.* 1998; D'Orazio *et al.* 2006). Camundongos albinos portadores de uma mutação no gene *tyr* *tyr^{c/c}* foram combinados com o transgene K14-Scf (*tyr^{c/c}*; camundongos K14-Scf) e serviram como controles para avaliar se a pigmentação fornecida pelo inibidor tópico de SIK foi dependente da via de melanina-tirosinase canônica. A aplicação diária do inibidor de SIK HG 9-91-01 durante 6 dias, causou robusto escurecimento em *Mc1r^{e/e}*; camundongos K14-Scf (Figura 2A; Figura 8A). Nenhuma mudança visível em pigmentação da pele foi observada em *Mc1r^{e/e}*; camundongos K14-Scf tratados com o veículo ou *Tyr^{c/c}*; camundongos K14-Scf tratados com o veículo ou HG 9-91-01 (Figura 2A; Figura 8A, 8B). Análise de colorimetria refletiva (CIE L* eixo de cor branca-preta (Park, Suh, e Youn 1999)) revelou significativo escurecimento em *Mc1r^{e/e}*; camundongos K14-Scf tratados com o inibidor de SIK, porém não em *Mc1r^{e/e}* tratado com o veículo; Camundongos K14-Scf ou *Tyr^{c/c}*; Camundongos K14-Scf tratados com ou inibidor de SIK ou controle de veículo (Figura 2B). Manchamento Fontana-Masson, uma mancha de melanina especializada, revelou forte indução de produção de melanina em *Mc1r^{e/e}*; Camundongos K14-Scf em áreas tratadas com HG 9-91-01, (Figure 2C; Figura 8D) porém nenhuma indução de pigmento em *Mc1r^{e/e}*; Camun-

camundongos K14-Scf tratados com veículo ou em camundongos albinos ($Tyr^{c/c}$; K14-Scf) tratados com veículo ou inibidor de SIK (Figura 8C). Tamponamento nuclear de melanosomas carregados de melanina foi observado dentro de ceratinócitos epidérmicos em $Mc1r^{e/e}$; Camundongos K14-Scf tratados com HG 9-91-01 (indicados por setas brancas) e representa uma localização subcelular conhecida típica de pigmentação da pele fisiológica (Kobayashi *et al.* 1998) (Figura 2C). Este aspecto sugere que o tratamento com o inibidor de SIK não apenas estimula a síntese de pigmento melanocítico, porém também exportação de melanina de um modo que intimamente imita a via conhecida de melanogênese de UV. Manchamento com hematoxilina e eosina revelou morfologia normal de $Mc1r^{e/e}$ tratado com HG 9-91-01; Camundongos K14-Scf (Figure 2C) e $Tyr^{c/c}$; epiderme de K14-Scf epidermis (Figura 8C). Adicionalmente, lise de NaOH amostras de pele (Wakamatsu e Ito 2002) revelou um aumento visível em eumelanina extraível de $Mc1r^{e/e}$; Camundongos K14-Scf tratados com HG 9-91-01 comparados a todos os outros grupos de tratamento (Figura 2D). O escurecimento induzido por aplicação tópica de HG 9-91-01 a $Mc1r^{e/e}$; Camundongos K14-Scf foi progressivo durante 6 dias de tratamento e reversível em 10 dias após o tratamento ter sido interrompido (Figuras 3A, 3B). Pigmentação da pele permaneceu em seu estado pretratamento durante os 30 dias seguintes (Figura 3A; 3B). Nenhuma mudança foi observada em $Tyr^{c/c}$; Camundongos K14-Scf durante tratamento ou 14 dias após o tratamento ser interrompido (Figure 3C). Manchamento Fontana-Masson de secções da pele não revelou nenhuma diferença em qualquer grupo de tratamento para $Mc1r^{e/e}$; Camundongos K14-Scf ou $Tyr^{c/c}$; Camundongos K14-Scf e manchamento com hematoxilina e eosina ilustrou morfologia normal para todos os camundongos 40 dias após o tratamento (Figura 8E). Estas descobertas combinadas com a natureza de molécula pequena e lipofílica do

inibidor de SIKs levou-nos a investigar o uso de inibidor de SIKs para eumelanização tópica de pele humana.

Inibidores de SIK de segunda geração são tão eficazes na indução da via de pigmentação, quanto HG 9-91-01.

[00534] Visto que existem limitações para liberação tópica de fármacos em epiderme de pele humana, novos inibidores de SIK designados para realçar a permeação epidérmica reduzindo o tamanho e aumentando a lipofilicidade (cLogP) para desenvolver inibidores de SIK de segunda geração YKL 06-061 e YKL 06-062 foram derivados (Figura 6) (Bos e Meinardi 2000; Hadgraft e Pugh 1998). Eles tiveram valores de IC50 comparáveis para inibição de SIKs (Figure 6). Para avaliar a informação de seletividade de cinoma de novos análogos, YKL-06-061 foi analisado em um conjunto de 468 cinases humanas em uma concentração de 1 µM usando a metodologia *KinomeScan* (DiscoverX). YKL-06-061 exibiu uma pontuação de S(1) de 0,02 com 16 cinases apresentando firme ligação a ele (pontuações Ambit menores ou iguais a 1). Visto que os ensaios *KinomeScan* medem a ligação, ensaios enzimáticos para estes alvos foram também realizados ou internamente ou usando o *SelectScreen Kinase Profiling Service at Thermo Fisher Scientific* (Madison, WI). YKL-06-061 apenas inibiu uma cinase (FRK) mais forte do que SIKs, que demonstra sua alta seletividade total. Foi antecipado que YKL-06-062 teve similar seletividade de cinase considerando sua alta similaridade estrutural.

[00535] Similar a observações com HG 9-91-01, após 3 horas de tratamento de melanócitos humanos normais (Figura 4A, B), células UACC62, e UACC257 (Figurs 7C-F), tiveram um aumento dependente da dose em expressão de mRNA de MITF para YKL 06-061 e YKL 06-062. Os níveis de mRNA de TRPM1 aumentaram nestas células após indução de MITF com agentes (Figura C-D; Figure 7G, 7H).

Inibidores de SIK tópicos induzem a eumelanização da pele hu-

mana

[00536] Tratamento de explantes de pele humana com aplicação tópica passiva dos inibidores de SIK de segunda geração, YKL 06-061 e YKL 06-062, induziu significativa pigmentação sem quaisquer tratamentos adicionais após 8 dias (1x/dia) de tratamento, porém nenhuma pigmentação total significativa foi observada em pele tratada com HG 9-91-01 (Figura 5A). Manchamento Fontanna Mason revelou teor de melanina aumentado em pele tratada com YKL 06-061 e YKL 06-062 e melanina marginalmente aumentada em pele tratada com HG 9-91-01 quando comparado ao controle (Figura 5B). Este efeito foi reproduzível com preparações independentes de fármacos sintetizados aplicados passivamente a diferentes doadores de pele humana (Figura 5C; 5D). Aplicação mecânica do inibidor de SIK de primeira geração HG 9-91-01 (por esfregação por meio de um aplicador) induziu significativa pigmentação total (Figura 5E), e teor aumentado de melanina foi observado em manchamento Fontana Masson de secções de pele (Figura 5F), sugerindo que penetração limitada da pele humana de HG 9-91-01 pode ser pelo menos parcialmente superada por meio de aplicação mecânica. YKL 06-061 e YKL 06-062 não requereram aplicação mecânica (esfregação) para induzir significativa escurecimento epidérmico humano. Explantes de pele humana foram tratados com aplicação tópica passiva dos inibidores de SIK exemplares mostrados nas Tabelas 2 a 5 acima apresentadas. Se os inibidores de SIK exemplares induziram a pigmentação sem quaisquer tratamentos adicionais após 8 dias (1x/dia) de tratamento é mostrado nas Tabelas 2 a 5 acima apresentadas. Manchamento Fontanna Mason também ilustrou se inibidores de SIK exemplares induziram a pigmentação nos explantes de pele humana. Veja as Tabelas 2 a 5.

[00537] Estes resultados ilustram, porém não estão limitados a, o desenvolvimento e aplicação bem sucedida de inibidores de SIK de

molécula pequena para indução tópica de pigmentação da pele independentemente de irradiação UV em pele humana. Inibidores de SIK demonstraram induzir expressão realçada do fator de transcrição MITF que é conhecido regular a expressão de numerosas enzimas de pigmento que promovem a biossíntese de eumelanina. Uma nova geração de inibidores de SIK foi desenvolvida, com base em estratégias designadas para realçar a probabilidade de penetração da pele através da lipofilicidade aumentada. Dois tais inibidores direcionados por SIK, YKL 06-061 e YKL 06-062, demonstraram induzir respostas similares tanto *in vitro* quanto quando aplicados a explantes de pele humana. Além de super-regular os níveis de mRNA de MITF e TRPM1, inibidores de SIK tópicos demonstraram desencadear a transferência de melanosomas para dentro de ceratinócitos epidérmicos de uma maneira que recapitula o tamponamento peri-nuclear (localização subcelular) que é mostrado em pigmentação epidérmica humana. Desse modo, os tratamentos de inibidor de SIK parecem induzir não apenas a síntese de melanina, porém também aspectos de maturação melanosômica, exportação, e localização, mesmo após importação para dentro de ceratinócitos. Estes aspectos intimamente se parecem com o comportamento anteriormente observado de tratamento com forskolina em camundongos ruivos (D'Orazio *et al.* 2006).

[00538] Por exemplo, a indução de pigmentação escura está associada com o menor risco da maioria dos cânceres de pele em humanos, e esta síntese de pigmento é acreditada ser dependente de MITF. Mutações genômicas já fixadas ou amplificação do gene MITF pode ser oncogênica em certos contextos (Garraway *et al.*; Yokoyama *et al.*; Bertolotto *et al.*). Super-regulação reversível de MITF como reportado aqui, é também provável de ocorrer em casos de rotina de bronzeamento com UV, ou ser constitutivamente elevada em pele de indivíduos com níveis de pigmentação mais escura, e não seria antecipado

desencadear mutação genômica do gene MITF. Analogamente, administração transitória de fatores de crescimento hematopoiético recombinante não foi associado com a formação de transformação oncogênica ou leucemias. Em camundongos, resgate de pigmentação de forskolina tópica em "ruivos" resultou em significativa proteção de carcinogênese de UV sem toxicidades associadas aparentes durante muitos meses de tratamento (D'Orazio et al). Um estudo recente utilizou injeções do análogo de alfa-MSH sintético, afamelanotide, para tratamento de fotossensibilidade associada com protoporfiria eritropoética (Langendonk et al 2015). Neste trabalho elevações sistêmicas em sinais a jusante de MSH foram induzidas, e lesões pigmentadas /melanoma foram cuidadosamente avaliadas e reportadas não ocorrer em risco elevado.

[00539] A meia vida de melanina em pele é acreditada ser de diversas semanas e diminui primariamente apenas após descamação superficial de ceratinócito. A maioria dos resíduos de melanina epidérmica reside dentro de ceratinócitos após a transferência de melanosomas de melanócitos. Portanto, é possível que métodos de molécula pequena como aquele descrito aqui, porém não limitados a estes métodos exemplares, podem ser obtidos, ou mantidos, através de estratégias de dosagem intermitente. Em conclusão, estes estudos descrevem um método tópico de molécula pequena exemplar para o resgate de síntese de eumelanina de uma maneira independente de UV. As aplicações da estratégia podem ser significantes em vários contextos relacionados com a proteção contra UV.

REFERÊNCIAS

1. Armstrong, B. K., and A. Kricger. 2001. 'The epidemiology of UV induced skin cancer', *J Photochem Photobiol B*, 63: 8-18.
2. Bertolotto, C., P. Abbe, T. J. Hemesath, K. Bille, D. E. Fisher, J. P. Ortonne, and R. Ballotti. 1998. 'Microphthalmia gene

product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes', *J Cell Biol*, 142: 827-35.

3. Bos, J. D., and M. M. Meinardi. 2000. 'The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs', *Exp Dermatol*, 9: 165-9.

4. Clark, K., K. F. MacKenzie, K. Petkevicius, Y. Kristariyanto, J. Zhang, H. G. Choi, M. Peggie, L. Plater, P. G. Pedrioli, E. McIver, N. S. Gray, J. S. Arthur, and P. Cohen. 2012. 'Phosphorylation of CRT3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 16986-91.

5. Cui, R., H. R. Widlund, E. Feige, J. Y. Lin, D. L. Wilensky, V. E. Igras, J. D'Orazio, C. Y. Fung, C. F. Schanbacher, S. R. Granter, and D. E. Fisher. 2007. 'Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation', *Cell*, 128: 853-64.

6. D'Orazio, J. A., T. Nobuhisa, R. Cui, M. Arya, M. Spry, K. Wakamatsu, V. Igras, T. Kunisada, S. R. Granter, E. K. Nishimura, S. Ito, and D. E. Fisher. 2006. 'Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning', *Nature*, 443: 340-4.

7. Dentin, R., Y. Liu, S. H. Koo, S. Hedrick, T. Vargas, J. Heredia, J. Yates, 3rd, and M. Montminy. 2007. 'Insulin modulates gluconeogenesis by inhibition of the coactivator TORC2', *Nature*, 449: 366-9.

8. Gandini, S., F. Sera, M. S. Cattaruzza, P. Pasquini, O. Picconi, P. Boyle, and C. F. Melchi. 2005. 'Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure', *Eur J Cancer*, 41: 45-60.

9. Hadgraft, J., and W. J. Pugh. 1998. 'The selection and design of topical and transdermal agents: a review', *J Investig Dermatol Symp Proc*, 3: 131-5.

10. Harms, J. H., S. Lautenschlager, C. E. Minder, and E. I. Minder. 2009. 'Mitigating photosensitivity of erythropoietic protoporphyria patients by an agonistic analog of alpha-melanocyte stimulating hormone', *Photochem Photobiol*, 85: 1434-9.

11. Horike, N., A. Kumagai, Y. Shimono, T. Onishi, Y. Itoh, T. Sasaki, K. Kitagawa, O. Hatano, H. Takagi, T. Susumu, H. Teraoka, K. Kusano, Y. Nagaoka, H. Kawahara, and H. Takemori. 2010. 'Down-regulation of SIK2 expression promotes the melanogenic program in mice', *Pigment Cell Melanoma Res*, 23: 809-19.

12. Kennedy, C., C. D. Bajdik, R. Willemze, F. R. De Gruijl, and J. N. Bouwes Bavinck. 2003. 'The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer', *J Invest Dermatol*, 120: 1087-93.

13. Khaled, M., C. Levy, and D. E. Fisher. 2010. 'Control of melanocyte differentiation by a MITF-PDE4D3 homeostatic circuit', *Genes Dev*, 24: 2276-81.

14. Kobayashi, N., A. Nakagawa, T. Muramatsu, Y. Yamashina, T. Shirai, M. W. Hashimoto, Y. Ishigaki, T. Ohnishi, and T. Mori. 1998. 'Supranuclear melanin caps reduce ultraviolet induced DNA photoproducts in human epidermis', *J Invest Dermatol*, 110: 806-10.

15. Kumagai, A., N. Horike, Y. Satoh, T. Uebi, T. Sasaki, Y. Itoh, Y. Hirata, K. Uchio-Yamada, K. Kitagawa, S. Uesato, H. Kawahara, H. Takemori, and Y. Nagaoka. 2011. 'A potent inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-trihydroxy-4'-methoxyflavon (4'-O-methylfisetin), promotes melanogenesis in B16F10 melanoma cells', *PLoS One*, 6: e26148.

16. Kunisada, T., S. Z. Lu, H. Yoshida, S. Nishikawa, S. Nishikawa, M. Mizoguchi, S. Hayashi, L. Tyrrell, D. A. Williams, X. Wang, and B. J. Longley. 1998. 'Murine cutaneous mastocytosis and epidermal melanocytosis induced by keratinocyte expression of trans-

genic stem cell factor', *J Exp Med*, 187: 1565-73.

17. Lim, H. W., W. D. James, D. S. Rigel, M. E. Maloney, J. M. Spencer, and R. Bhushan. 2011. 'Adverse effects of ultraviolet radiation from the use of indoor tanning equipment: time to ban the tan', *J Am Acad Dermatol*, 64: 893-902.

18. Newton, R. A., S. E. Smit, C. C. Barnes, J. Pedley, P. G. Parsons, and R. A. Sturm. 2005. 'Activation of the cAMP pathway by variant human MC1R alleles expressed in HEK and in melanoma cells', *Peptides*, 26: 1818-24.

19. Oancea, E., J. Vriens, S. Brauchi, J. Jun, I. Splawski, and D. E. Clapham. 2009. 'TRPM1 forms ion channels associated with melanin content in melanocytes', *Sci Signal*, 2: ra21.

20. Park, S. B., D. H. Suh, and J. I. Youn. 1999. 'A long-term time course of colorimetric evaluation of ultraviolet light-induced skin reactions', *Clin Exp Dermatol*, 24: 315-20.

21. Pennello, G., S. Devesa, and M. Gail. 2000. 'Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and non-melanoma skin cancer in United States blacks', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 291-7.

22. Prevention, Centers for Disease Control and. 21 June 2016. 'Skin Cancer Statistics'. <https://www.cdc.gov/cancer/skin/statistics/>.

23. Price, E. R., M. A. Horstmann, A. G. Wells, K. N. Weilbaeher, C. M. Takemoto, M. W. Landis, and D. E. Fisher. 1998. 'alpha-Melanocyte-stimulating hormone signaling regulates expression of microphthalmia, a gene deficient in Waardenburg syndrome', *J Biol Chem*, 273: 33042-7.

24. Rogers, H. W., M. A. Weinstock, S. R. Feldman, and B. M. Coldiron. 2015. 'Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012', *JAMA Derma-*

tol, 151: 1081-6.

25. Ryerson, A. B., C. R. Eheman, S. F. Altekruise, J. W. Ward, A. Jemal, R. L. Sherman, S. J. Henley, D. Holtzman, A. Lake, A. M. Noone, R. N. Anderson, J. Ma, K. N. Ly, K. A. Cronin, L. Penberthy, and B. A. Kohler. 2016. 'Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer', *Cancer*, 122: 1312-37.

26. Tsatmalia, M., K. Wakamatsu, A. J. Graham, and A. J. Thody. 1999. 'Skin POMC peptides. Their binding affinities and activation of the human MC1 receptor', *Ann N Y Acad Sci*, 885: 466-9.

27. Valverde, P., E. Healy, I. Jackson, J. L. Rees, and A. J. Thody. 1995. 'Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans', *Nat Genet*, 11: 328-30.

28. Wakamatsu, K., and S. Ito. 2002. 'Advanced chemical methods in melanin determination', *Pigment Cell Res*, 15: 174-83.

29. Watson, M., A. C. Geller, M. A. Tucker, G. P. Guy, Jr., and M. A. Weinstock. 2016. 'Melanoma burden and recent trends among non-Hispanic whites aged 15-49years, United States', *Prev Med*, 91: 294-98.

30. Wu, S., J. Han, R. A. Vleugels, R. Puett, F. Laden, D. J. Hunter, and A. A. Qureshi. 2014. 'Cumulative ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women', *Br J Cancer*, 110: 1855-61.

31. Altarejos, J. Y., and Montminy, M. (2011) CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 141–151.

32. Patel, K., Foretz, M., Marion, A., Campbell, D. G., Gourlay, R., Boudaba, N., Tournier, E., Titchenell, P., Peggie, M., Deak, M., Wan, M., Kaestner, K. H., Goransson, O., Viollet, B., Gray, N.

S., Birnbaum, M. J., Sutherland, C., and Sakamoto, K. (2014) The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver, *Nat. Commun.*, 5.

33. Park, J., Yoon, Y. S., Han, H. S., Kim, Y. H., Ogawa, Y., Park, K. G., Lee, C. H., Kim, S. T., and Koo, S. H. (2014) SIK2 Is Critical in the Regulation of Lipid Homeostasis and Adipogenesis In Vivo. *Diabetes*, 63, 3659–3673.

34. Henriksson, E., Sall, J., Gormand, A., Wasserstrom, S., Morrice, N. A., Fritzen, A. M., Foretz, M., Campbell, D. G., Sakamoto, K., Ekelund, M., Degerman, E., Stenkula, K. G., and Goransson, O. (2015) SIK2 regulates CRTCs, HDAC4 and glucose uptake in adipocytes. *J. Cell Sci.*, 128, 472–486.

35. Kumagai *et al.*, PLOS One, Oct. 13, 2011.

36. Horike *et al.*, Pigment Cell Melanoma Res. 23; 809-819 (2010).

37. Langendonk JG *et al.*, (2015). Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. *New Eng J Med*. 373 (1): 48-59.

38. Yasumoto *et al.*, Molecular Cell Biology. 1994, 8058-70.

39. Pfeifer *et al.*, Mutation Research. 2005, 571, 19-31.

EQUIVALENTES E ESCOPO

[00540] 1. Nas reivindicações artigos tais como "um, uma (a)," "um, uma (an)," e "o, a" podem significar um ou mais de um, a menos que indicado ao contrário ou de outro modo evidente a partir do contexto. Reivindicações ou descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são considerados satisfeitos se um, mais de um, ou todos os membros do grupo estiverem presentes em, empregados em, ou de outro modo relevantes para um dado produto ou processo, a menos eu indicado ao contrário ou de outro modo evidente a partir do contexto. A invenção inclui modalidades em que exatamente

um membro do grupo está presente em, empregado em, ou de outro modo relevante para um dado produto ou processo. A invenção inclui modalidades em que mais de um, ou todos os membros do grupo estão presentes em, empregados em, ou de outro modo relevante para um dado produto ou processo.

[00541] 2. Além disso, a invenção abrange todas as variações, combinações, e permutações em que uma ou mais limitações, elementos, cláusulas, e termos descritivos de uma ou mais das reivindicações listadas são introduzidas em outra reivindicação. Por exemplo, qualquer reivindicação que é dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que é dependente da mesma reivindicação de base. Onde elementos são apresentados como listas, por exemplo, em formato de grupo Markush, cada subgrupos elementos é também descrito, e qualquer elemento pode ser removido do grupo. Deve-se entender que, em geral, onde a invenção, ou aspectos da invenção, é/são referido(s) como compreendendo elemento(s) e/ou aspectos particular(es), certas modalidades ou aspectos da invenção consistem, ou consistem essencialmente de, tais elementos e/ou aspectos. Para os propósitos de simplicidade, essas modalidades não foram especificamente mencionadas *in haec verba* aqui. Observa-se também que os termos "compreendendo" e "contendo" são destinados a ser abertos e permite a inclusão de elementos ou etapas adicionais. Onde as faixas são dadas, os pontos limítrofes estão incluídos. Além disso, a menos que de outro modo indicado ou de outro modo evidente a partir do contexto e entendimento de alguém versado na técnica, valores que são expressos como faixas podem assumir qualquer valor específico ou subfaixa dentro das estabelecidas em diferentes modalidades da invenção, para o décimo da unidade do limite inferior da faixa, a menos que o contexto dite claramente de outro modo.

[00542] 3. Este pedido refere-se a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigos de jornal, e outras publicações, todas as quais são incorporadas aqui por referência. Se existir um conflito entre qualquer uma das referências incorporadas e o presente relatório descritivo, o relatório descritivo deve controlar. Além disso, qualquer modalidade particular da presente invenção que se inclui na técnica anterior pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Por que tais modalidades são consideradas ter conhecidas por alguém versado na técnica, elas podem ser excluídas mesmo se a exclusão não for mencionada explicitamente aqui. Qualquer modalidade particular da invenção pode ser excluída de qualquer reivindicação, por qualquer razão, se ou não relacionada com a existência de técnica anterior.

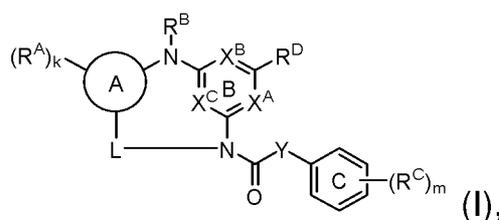
[00543] 4. Aqueles versados na técnica reconhecerão ou serão capazes de determinar, usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas descritas aqui. O escopo das presentes modalidades descritas aqui não deve ser limitado à Descrição acima, porém de preferência é como mencionado nas reivindicações anexas. Aqueles versados na técnica apreciarão que várias mudanças e modificações a esta descrição possam ser feitas sem afastar-se do espírito ou escopo da presente invenção, como definido nas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de cinase induzível por sal (SIK) de qualquer uma das Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), e (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, tautômero, ou estereoisômero do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

2. Método para aumentar a aparência de pigmentação da pele em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar topicamente à pele do indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de cinase induzível por sal (SIK) de qualquer uma das Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VI-A), e (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, hidrato, tautômero, ou estereoisômero do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

O Anel A é um anel fenila substituído ou não substituído ou um anel heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 6 membros, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são independentemente nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou

não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -O^{RA1}, -N(R^{A1})₂, -SR^{A1}, -CN, -SCN, -C(=NR^{A1})R^{A1}, -C(=NR^{A1})OR^{A1}, -C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂, -C(=O)R^{A1}, -C(=O)OR^{A1}, -C(=O)N(R^{A1})₂, -NO₂, -NR^{A1}C(=O)R^{A1}, -NR^{A1}C(=O)OR^{A1}, -NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂, -OC(=O)R^{A1}, -OC(=O)OR^{A1}, ou -OC(=O)N(R^{A1})₂, em que cada caso de R^{A1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

k é 0, 1, 2, 3, ou 4;

L é uma cadeia C₃₋₁₀ hidrocarboneto substituída ou não substituída, saturada ou insaturada, opcionalmente em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O-, -S-, -NR^N-, -N=, ou =N-, em que cada caso de R^N é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

cada de X^A, X^B, e X^C é independentemente N ou CR^X, em que R^X é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída,

alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{X1}$, $-N(R^{X1})_2$, $-SR^{X1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$, $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{X1}C(=O)R^{X1}$, $-NR^{X1}C(=O)OR^{X1}$, $-NR^{X1}C(=O)N(R^{X1})_2$, $-OC(=O)R^{X1}$, $-OC(=O)OR^{X1}$, ou $-OC(=O)N(R^{X1})_2$, em que cada caso de R^{X1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos R^{X1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é $-O-$ ou $-NR^Y-$, em que R^Y é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

ou quando Y é $-NR^Y-$ e X^A é CR^X , R^Y e R^X de X^A são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 7 membros que é fundido com o Anel B;

cada caso de R^C é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{C1}$, $-N(R^{C1})_2$, $-SR^{C1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{C1})R^{C1}$, $-C(=NR^{C1})OR^{C1}$, $-$

$C(=NR^{C1})N(R^{C1})_2$, $-C(=O)R^{C1}$, $-C(=O)OR^{C1}$,
 $-C(=O)N(R^{C1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{C1}C(=O)R^{C1}$, $-NR^{C1}C(=O)OR^{C1}$,
 $-NR^{C1}C(=O)N(R^{C1})_2$, $-OC(=O)R^{C1}$, $-OC(=O)OR^{C1}$, ou $-OC(=O)N(R^{C1})_2$,
 em que cada caso de R^{C1} é independentemente hidrogênio, acila
 substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída,
 alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não
 substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila
 substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, he-
 teroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de ni-
 trogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de prote-
 ção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo
 de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois
 grupos R^{C1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído
 ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

R^D é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não subs-
 tituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou
 não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterocicli-
 la substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída,
 heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{D1}$, $-N(R^{D1})_2$, $-SR^{D1}$, $-CN$,
 $-SCN$, $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$, $-C(=O)R^{D1}$,
 $-C(=O)OR^{D1}$, $-C(=O)N(R^{D1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$,
 $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$, $-OC(=O)R^{D1}$, $-OC(=O)OR^{D1}$, ou $-OC(=O)N(R^{D1})_2$,
 em que cada caso de R^{D1} é independentemente hidrogênio, acila
 substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída,
 alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não
 substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila
 substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, he-
 teroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de ni-
 trogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de prote-

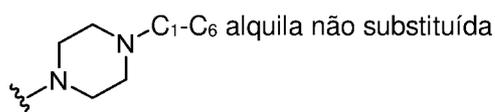
ção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

4. Método de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é um anel fenila substituído ou não substituído.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é heterociclila substituída ou não substituída, monocíclica, de 3 a 7 membros, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é oxetanila substituída ou não substituída, tetra-hidrofuranila substituída ou não substituída, pirrolidinila substituída ou não substituída, tetra-hidropiranila substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é da fórmula:



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

pelo menos um caso de R^A é da fórmula:

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que k é 0.

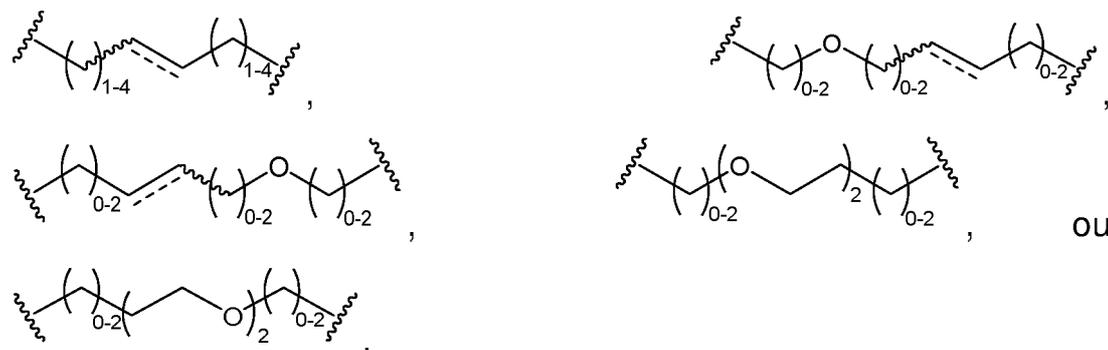
10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que k é 1.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L consiste em não mais que cerca de 30 átomos.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 11, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o peso molecular de L não é maior que cerca de 150 g/mol.

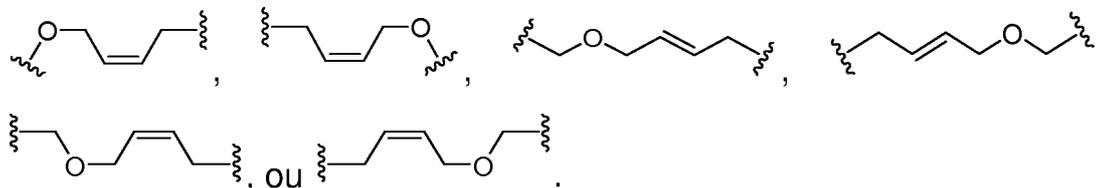
13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 12, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é uma cadeia C_{5-6} hidrocarboneto substituída ou não substituída, saturada ou insaturada, em que um ou dois átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com $-O-$, $-S-$, ou $-NR^N-$.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 13, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é da fórmula :

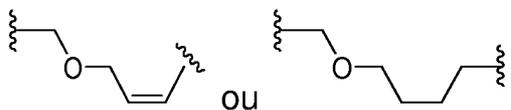


15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 3 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é da fórmula :



16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é da fórmula :



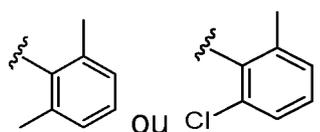
17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 15, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^B é hidrogênio.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 17, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^A é CR^X , e cada de X^B e X^C é N.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 17, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y é $-NR^Y-$.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que Y é $-NH-$.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 20, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:



22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 21, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada caso de R^C é independentemente halo-

gênio ou C₁₋₆ alquila não substituída.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^C é cloro ou metila.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 23, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que m é 2.

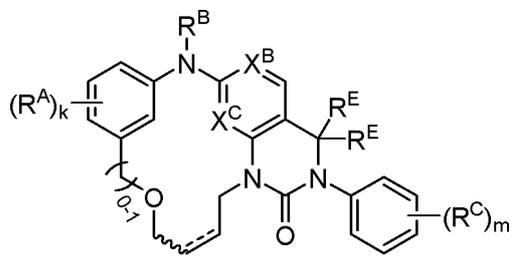
25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 24, caracterizado pelo fato de que:

Y é -NR^Y-;

X^A é CR^X; e

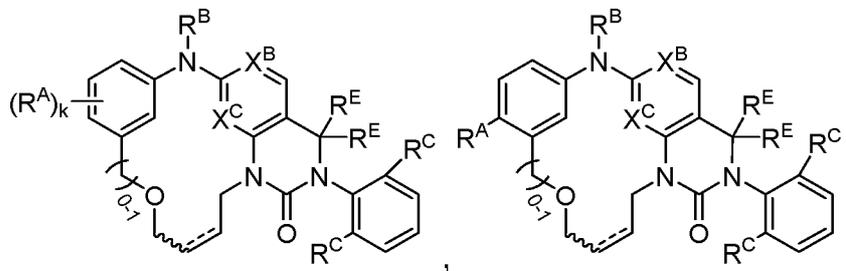
R^Y e R^X de X^A são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 a 7 membros que é fundido com o Anel B.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 25, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

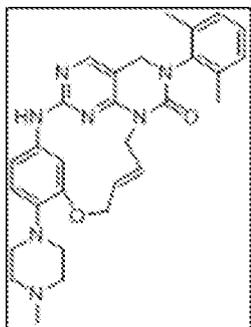
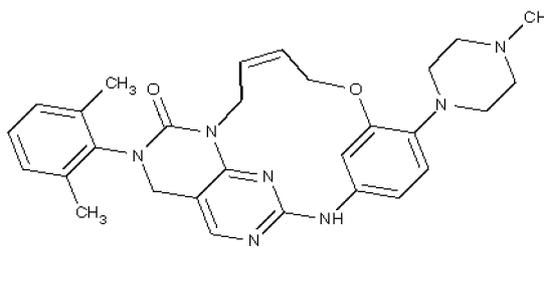
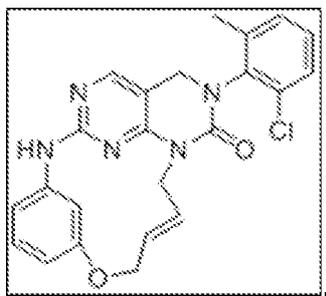
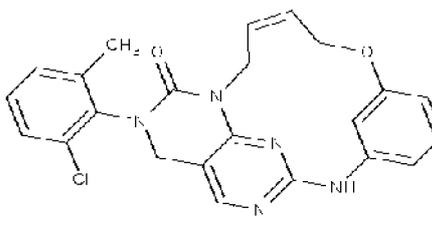
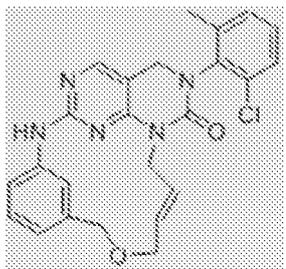
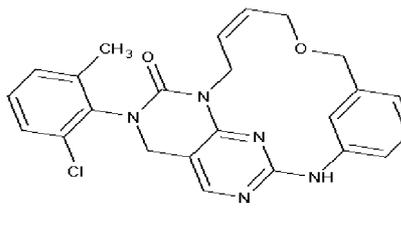
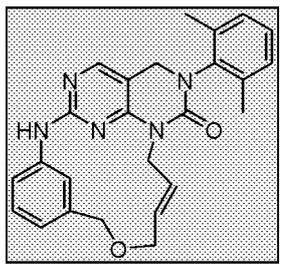
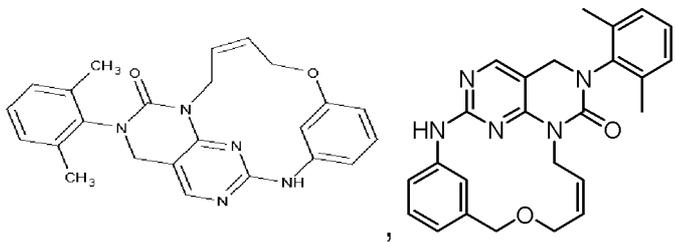
27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

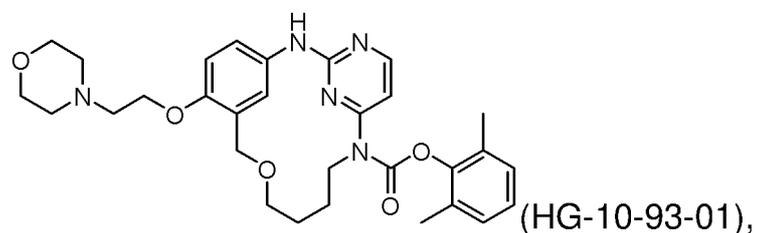
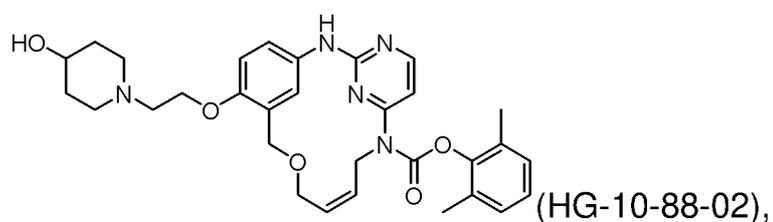
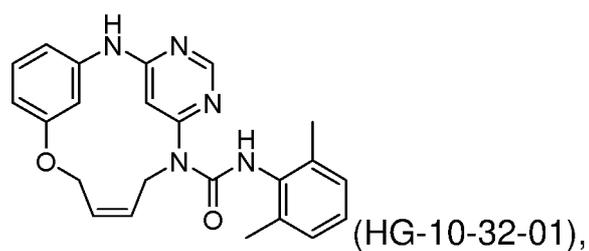
28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 27, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracte-

terizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



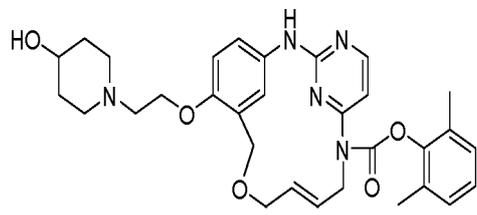
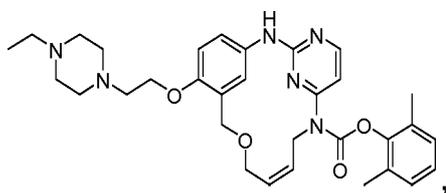
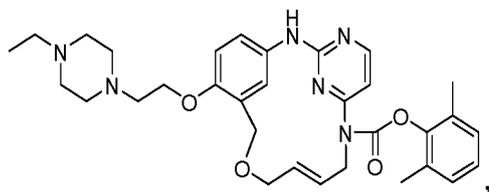
, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

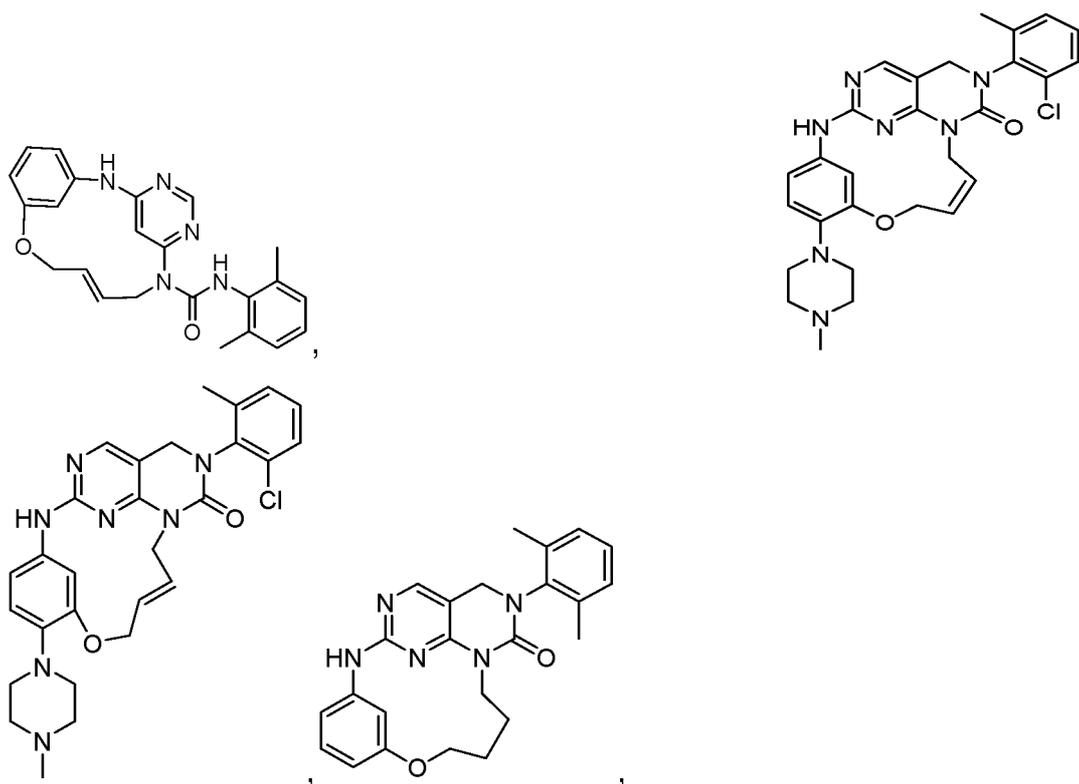
29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 27, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

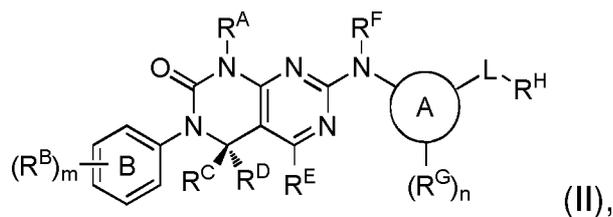
30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 27, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:





ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

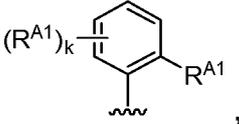
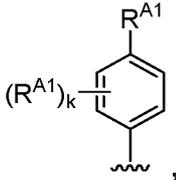
31. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (II):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que :

R^A é alquênica substituída ou não substituída, alquênica

substituída ou não substituída, , , heteroarilica substituída ou não substituída, ou heterocíclica substituída ou não substituída;

cada caso de R^{A1} é independentemente halogênio, alquila

substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^b)₂;

cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre;

cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^b são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

k é 0, 1, 2, 3, ou 4;

cada caso de R^B é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$;

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

R^{c} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{d} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{e} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{f} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

O Anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila monocíclica, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

cada caso de R^{g} é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$;

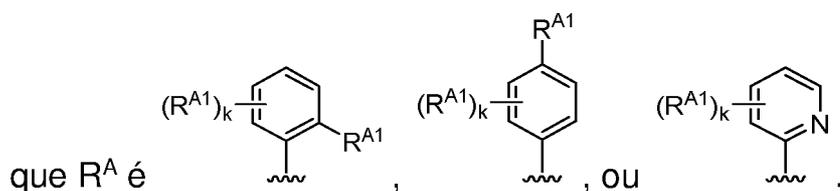
n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

L é uma ligação ou uma cadeia C_{1-6} hidrocarboneto substituída ou não substituída, opcionalmente em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{\text{b}}-$, $-\text{N}=\text{}$, ou $=\text{N}-$; e

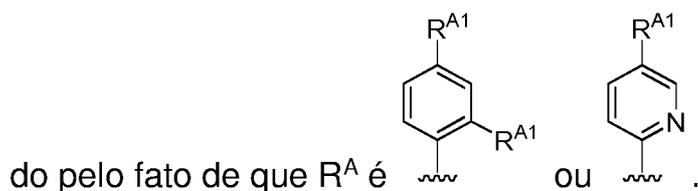
R^{h} é C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, $-\text{OH}$, ou $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$, em que cada caso

de R^c é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

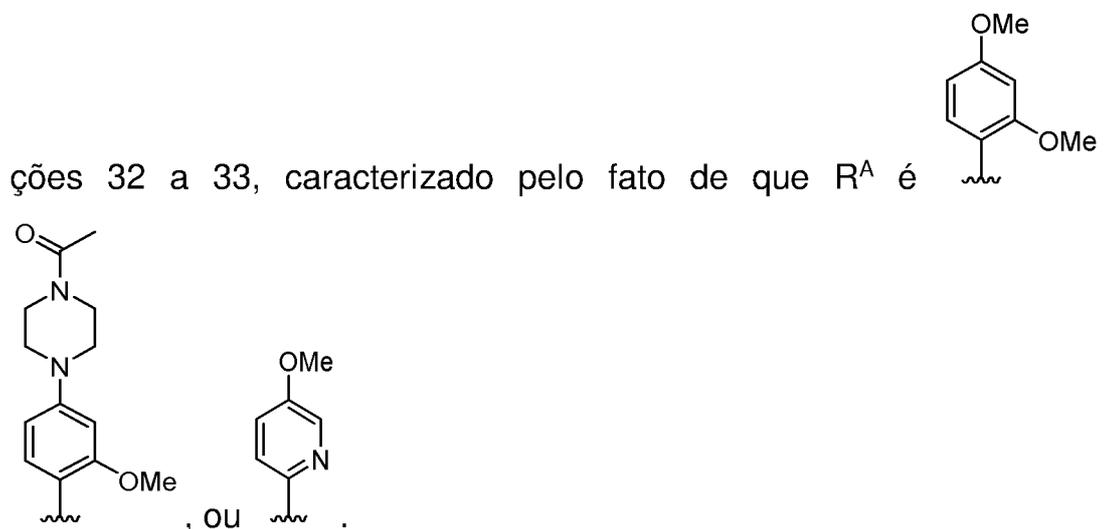
32. Método de acordo com a reivindicação 31, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de



33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado



34. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 33, caracterizado pelo fato de que R^A é



35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 34, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^B é halogênio ou metila.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de

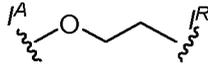
que R^B é cloro ou metila.

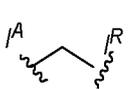
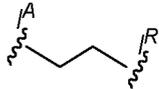
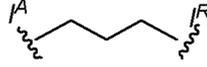
37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 36, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é fenila.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 36, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é pirazolila ou piridinila.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 38, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é uma ligação.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 39, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é uma cadeia C₁₋₃ hidrocarboneto não substituída, opcionalmente em que um ou mais átomos de cadeia da cadeia hidrocarboneto são independentemente substituídos com -O- ou -NR^b-.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que L é da fórmula : , em que A indica o ponto de ligação ao Anel A, e R indica o ponto de ligação a R^H.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que L é da fórmula : , , ou , caracterizado pelo fato de que A indica o ponto de ligação ao Anel A, e R indica o ponto de ligação a R^H.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 42, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^H é heterociclila substituída ou não substituída.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^H é tetra-hidropirânica substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^H é $-N(R^C)_2$, e cada caso de R^C é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^H é $-N(Me)_2$.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^C é hidrogênio.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 47, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^D é hidrogênio.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 48, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^E é hidrogênio.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 49, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^F é hidrogênio.

51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 50, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^C , R^D , R^E , e R^F são cada qual hidrogênio.

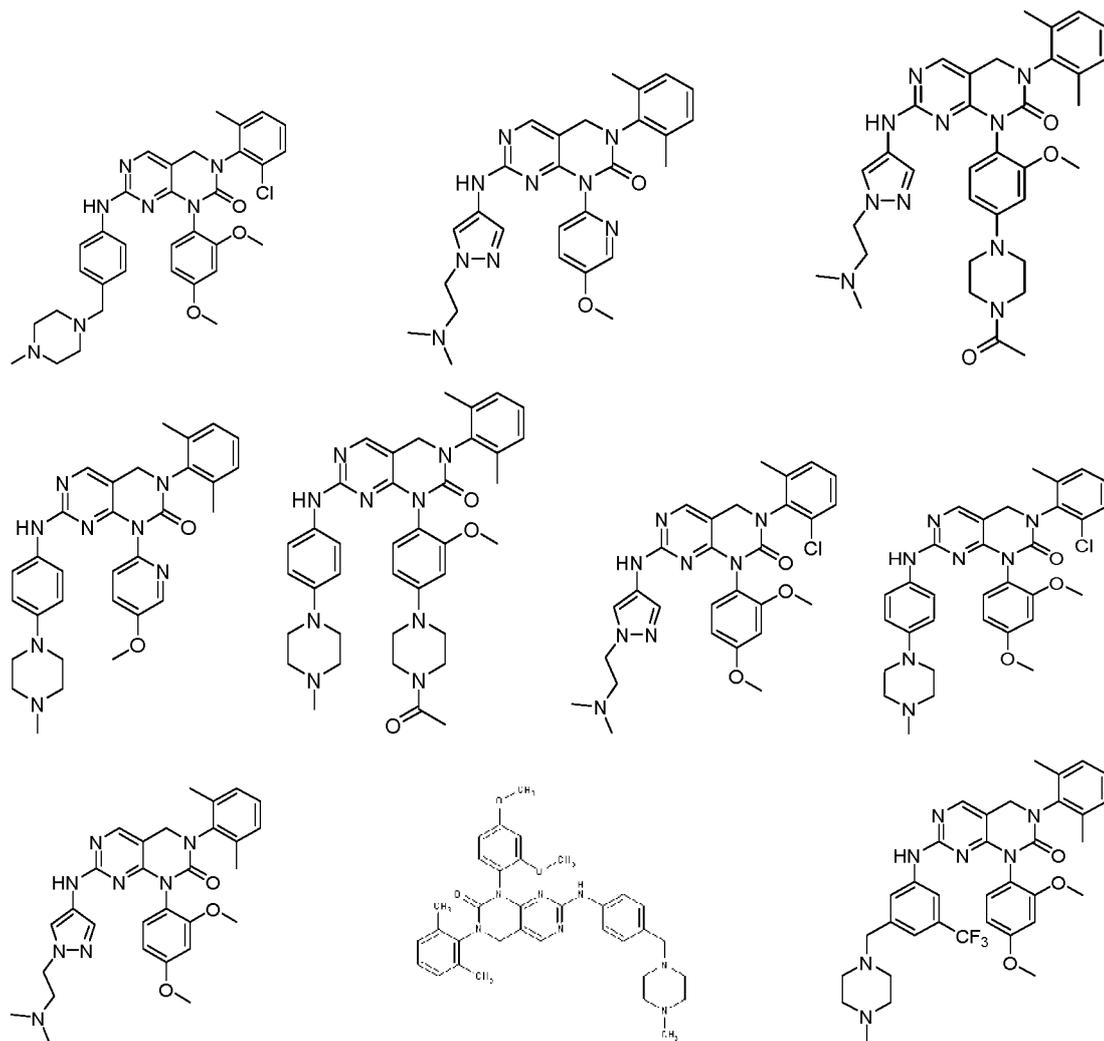
52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é C_{1-3} alquila substituída ou não substituída.

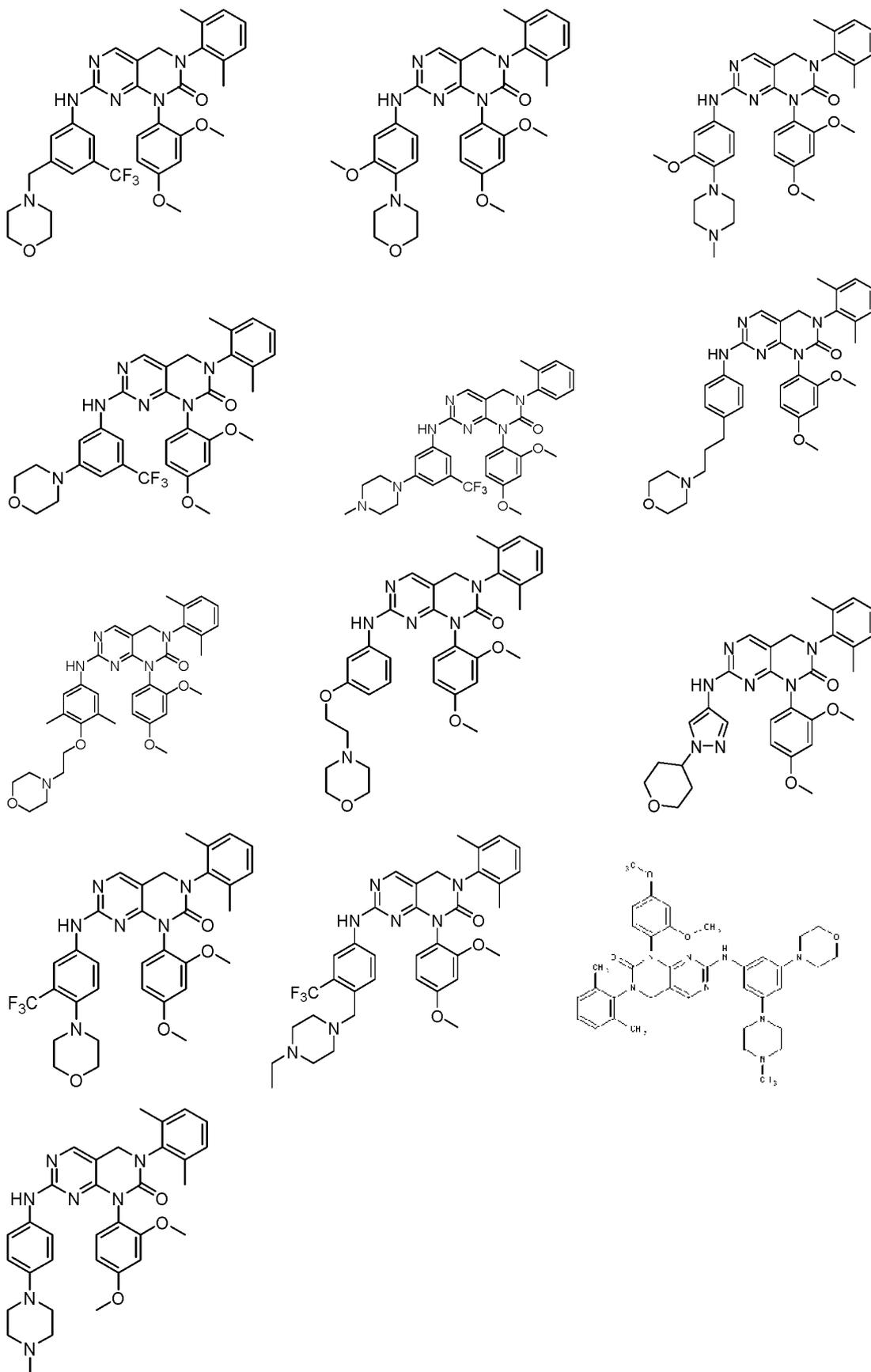
53. Método de acordo com a reivindicação 52, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é metila, etila, ou $-CF_3$.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 53, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é $-OMe$, $-OEt$, ou $-O(iPr)$.

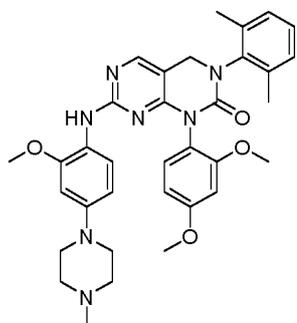
55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 54, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1, ou 2.

56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 31 a 55, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:

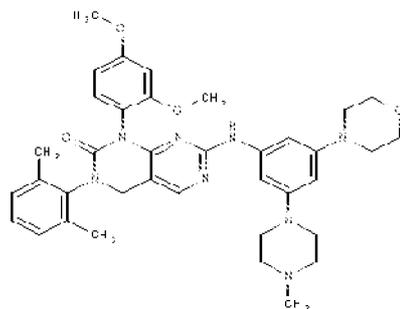




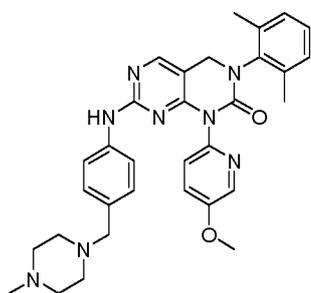
57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 31 a 55, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



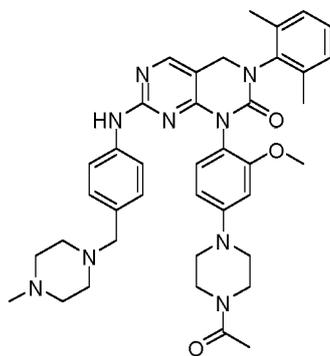
(HG-11-139-01),



(HG-11-143-01),



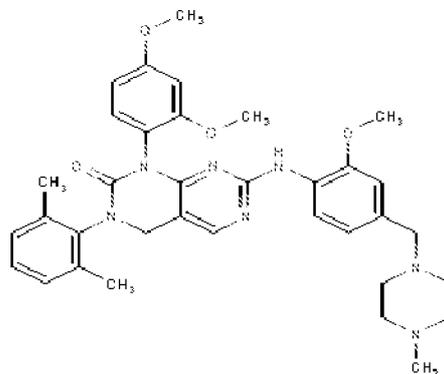
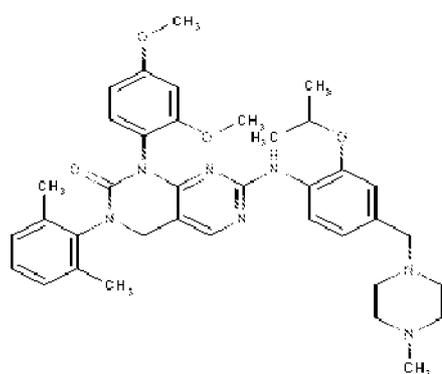
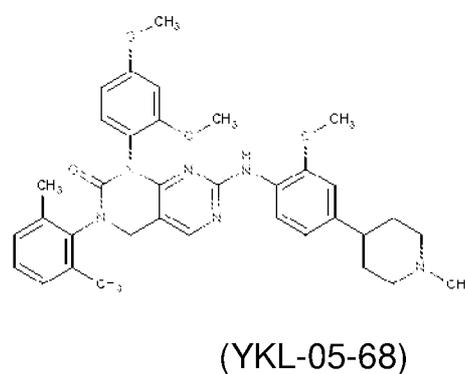
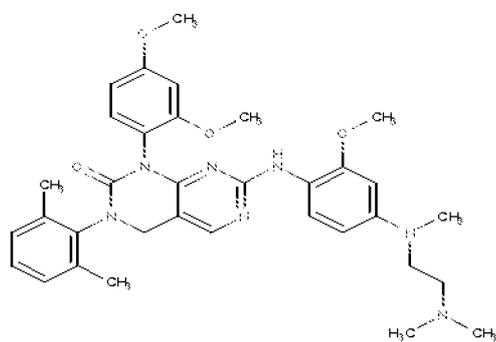
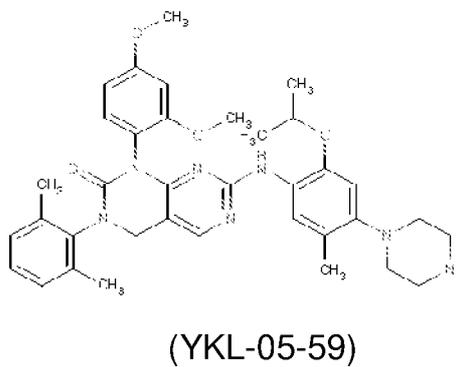
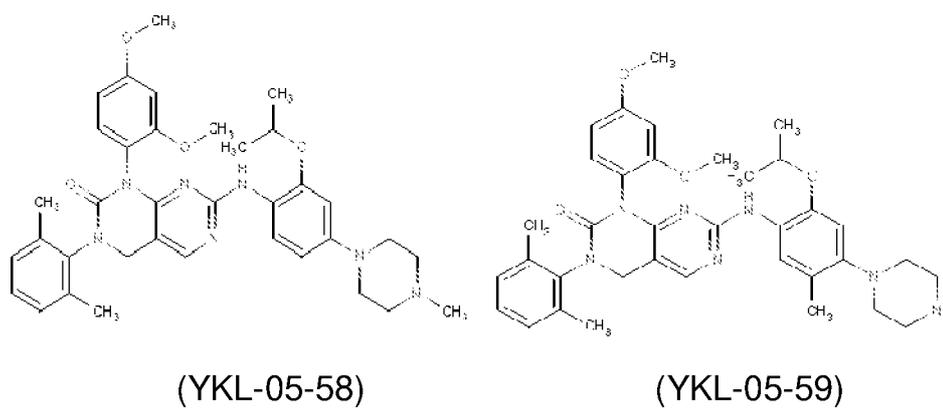
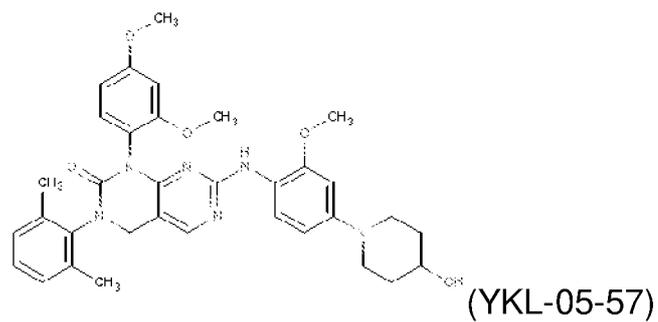
(YKL-04-136-10),

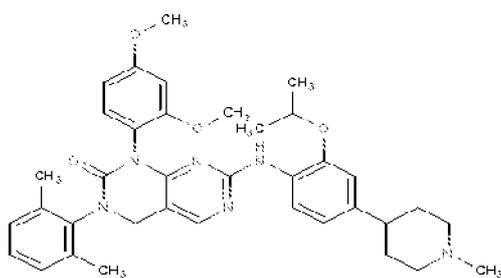


(YKL-04-136-11),

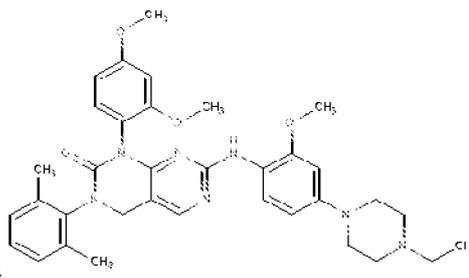
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 31-55, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:

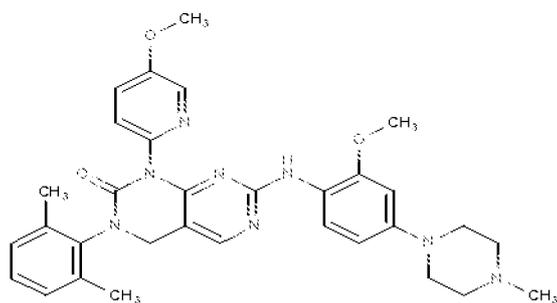




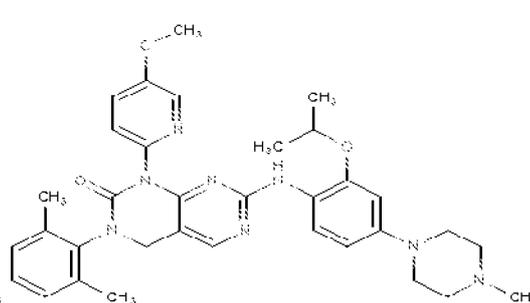
(YKL-05-74)



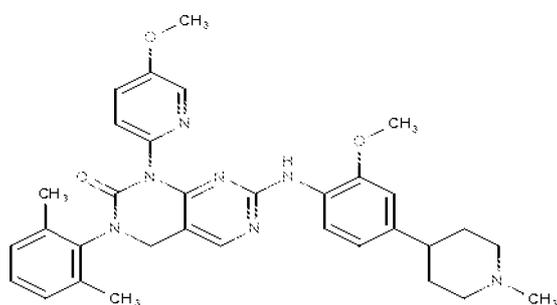
(YKL-05-76)



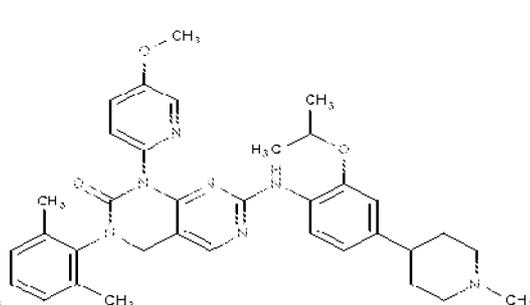
(YKL-05-77)



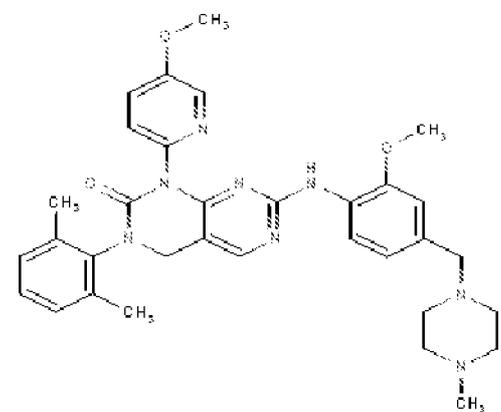
(YKL-05-88)



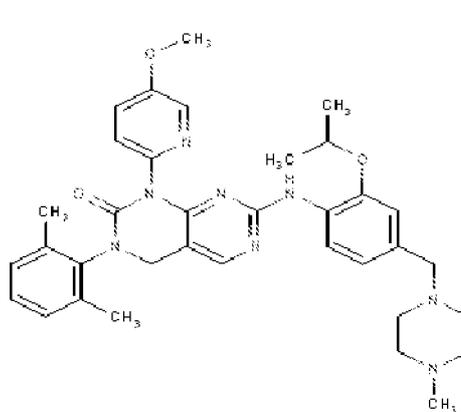
(YKL-05-89)



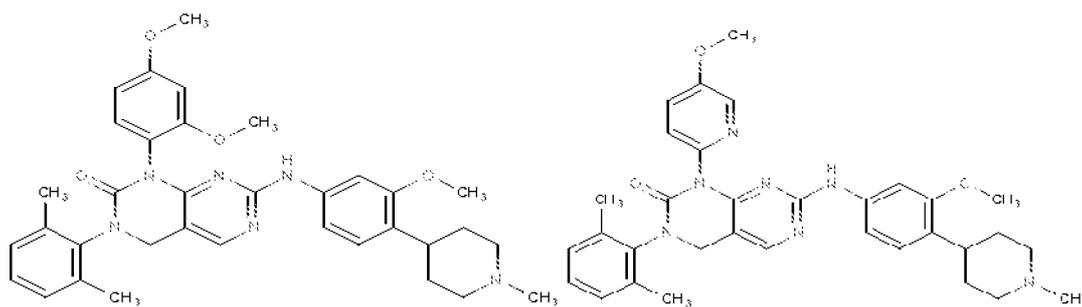
(YKL-05-90)



(YKL-05-91)

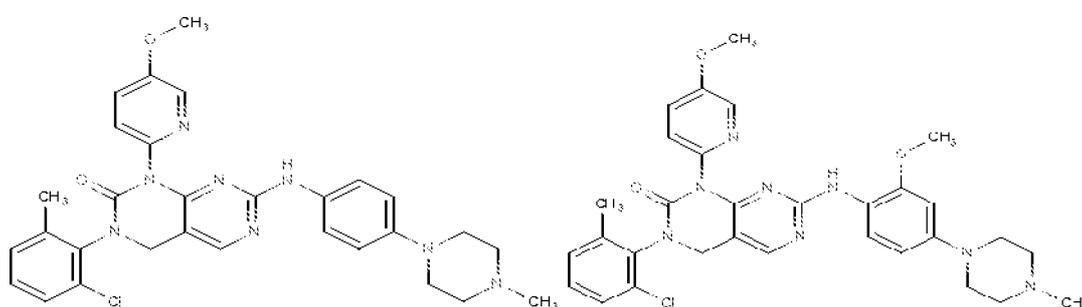


(YKL-05-92)



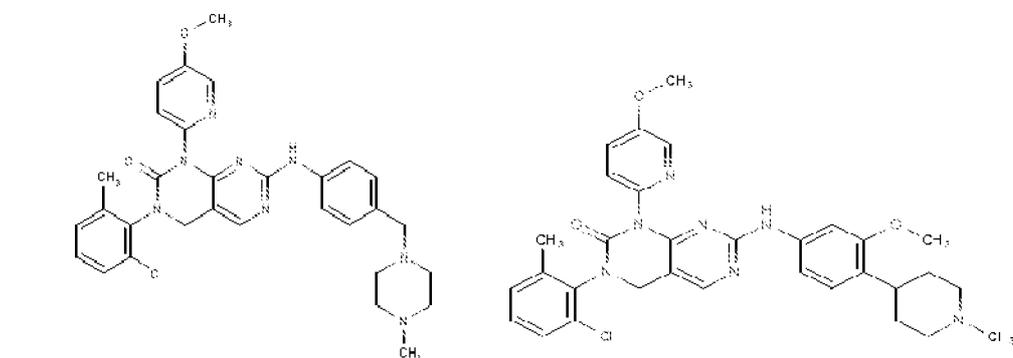
(YKL-05-93)

(YKL-05-94)



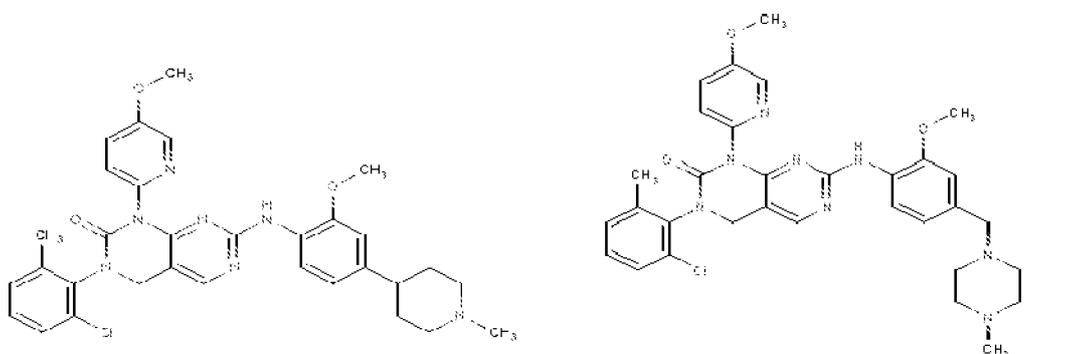
(YKL-05-95)

(YKL-05-96)



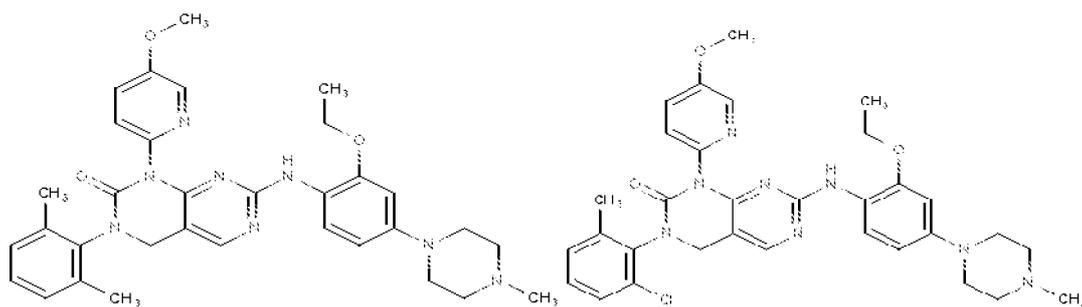
(YKL-05-97)

(YKL-05-98)



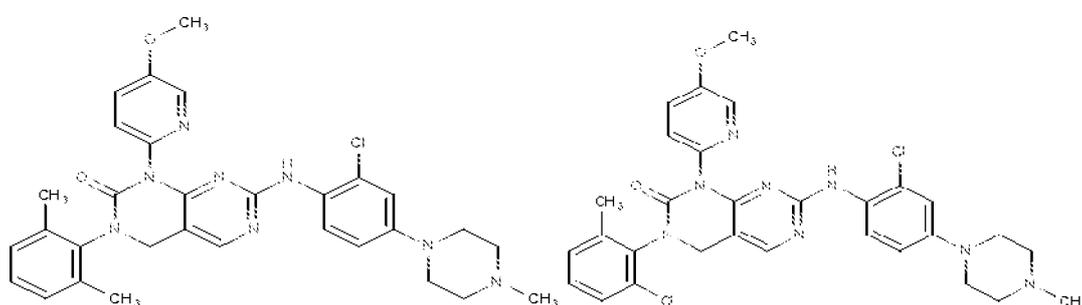
(YKL-05-99)

(YKL-05-100)



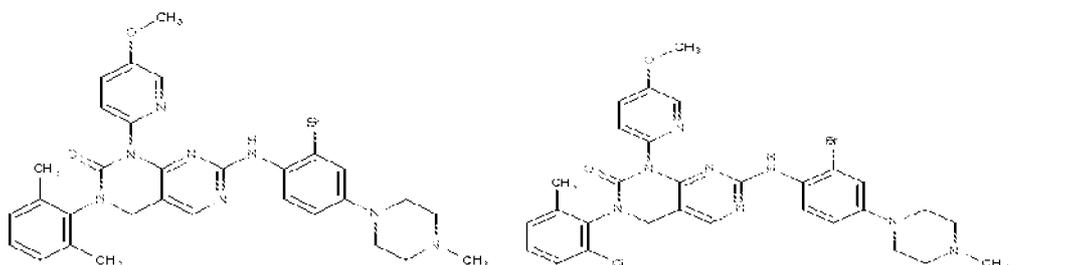
(YKL-05-151)

(YKL-05-152)



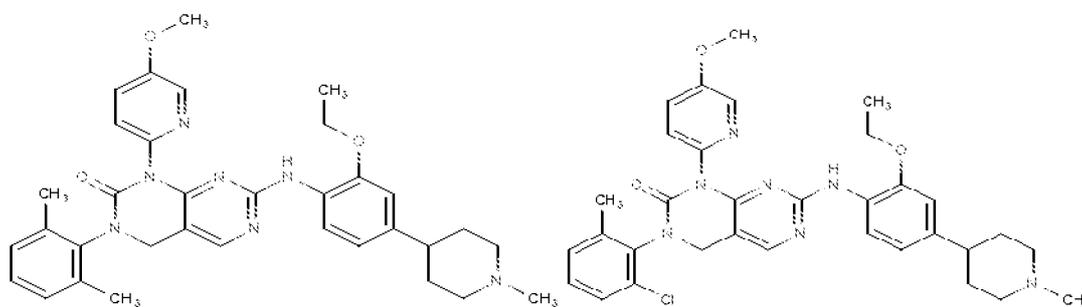
(YKL-05-153)

(YKL-05-154)



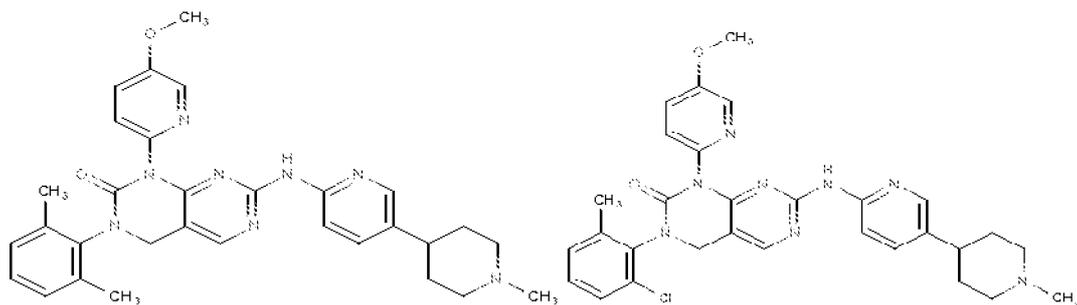
(YKL-05-155)

(YKL-05-156)



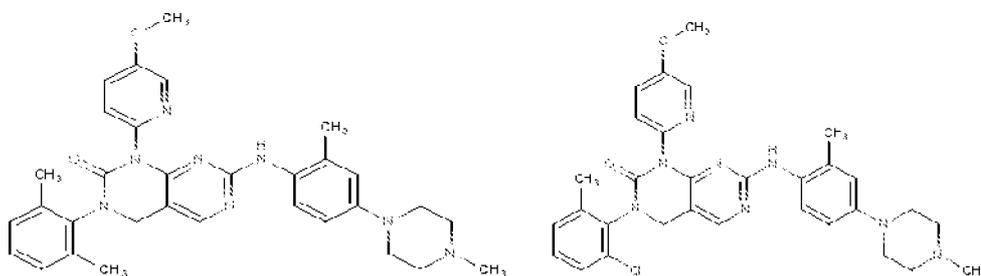
(YKL-05-163)

(YKL-05-164)



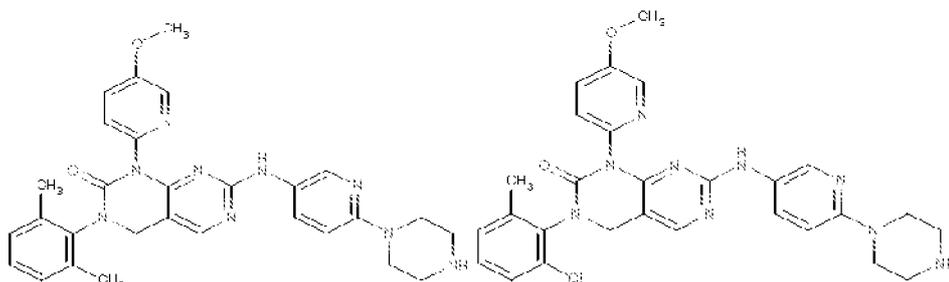
(YKL-05-165)

(YKL-05-166)



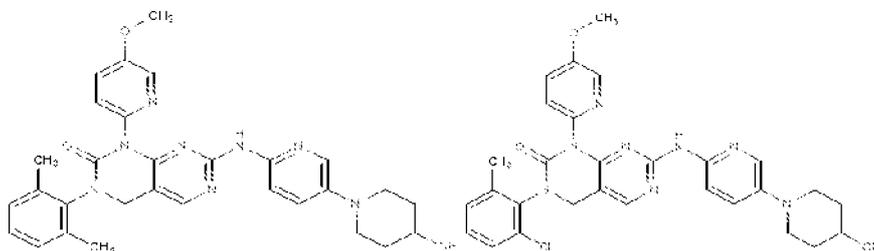
(YKL-05-178)

(YKL-05-179)



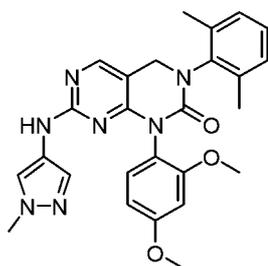
(YKL-05-180)

(YKL-05-181)



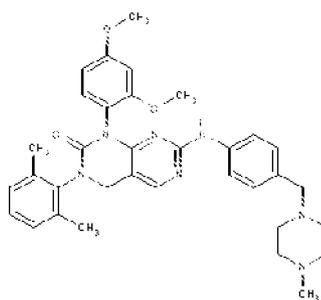
(YKL-05-182)

(YKL-05-183)

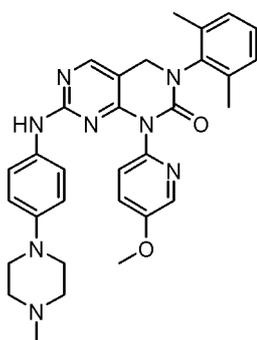


(Exemplo 2)

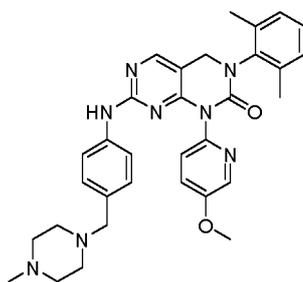
(SB1-D-01)



(YKL-04-136-1)

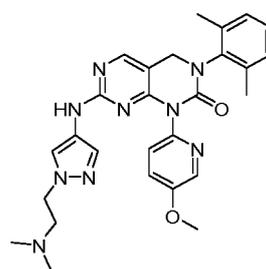


(SB1-D-09; YKL-04-136-6)



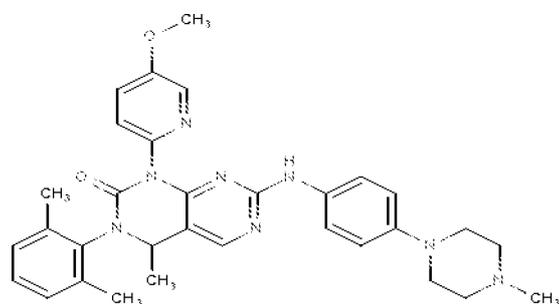
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)



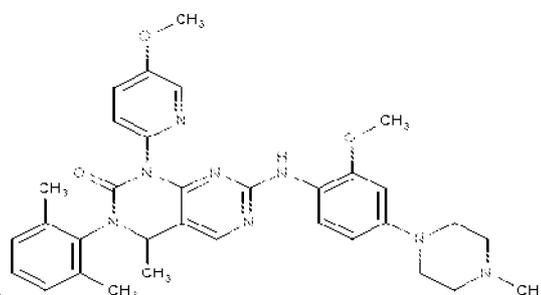
(SB1-D-11)

(YKL-04-136-8)



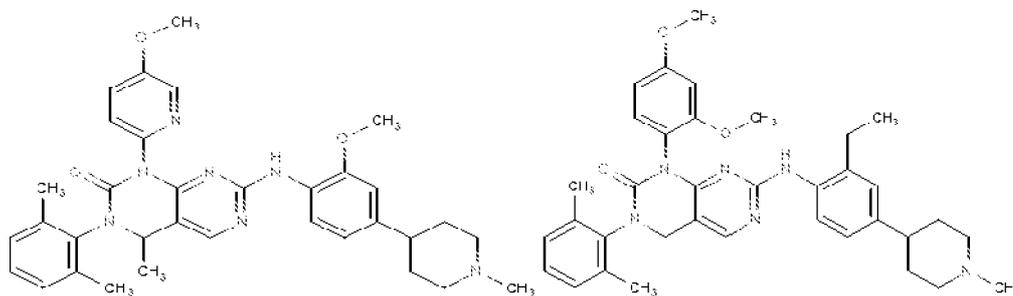
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

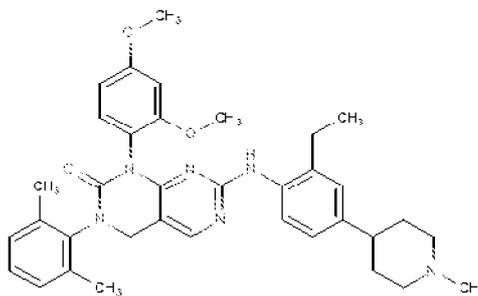


(YKL-06-039)

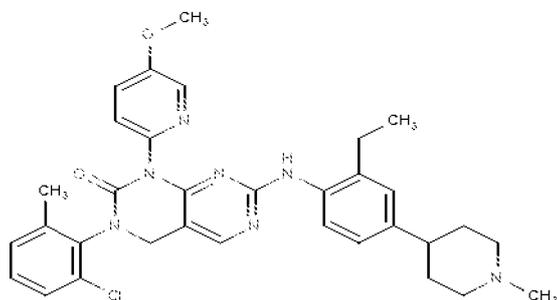
(SB1-D-42)



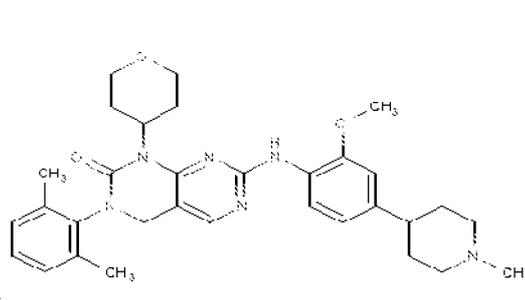
(YKL-06-040)



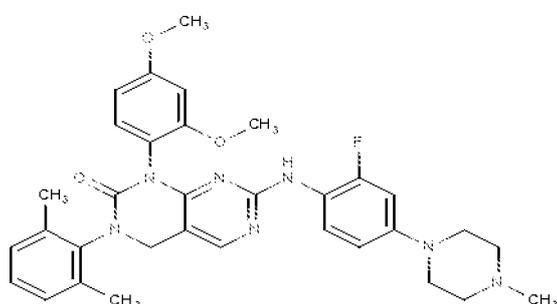
(YKL-06-044)



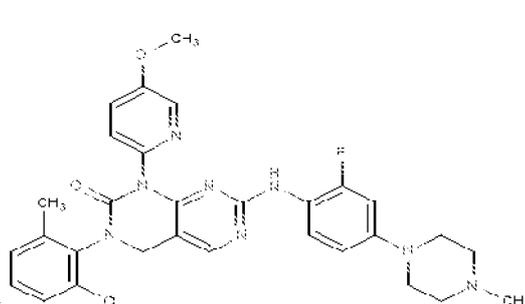
(YKL-06-045)



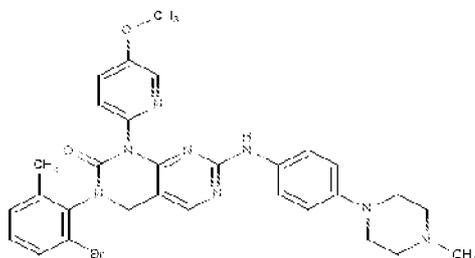
(YKL-06-051)



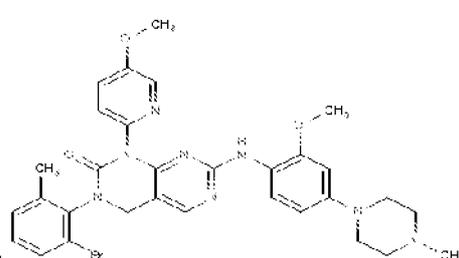
(YKL-06-054)



(YKL-06-055)

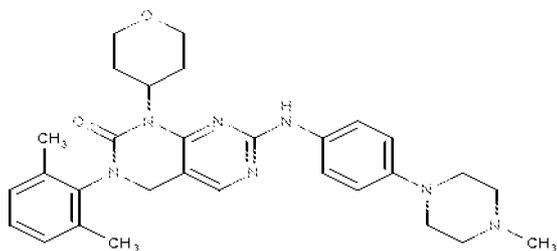


(YKL-06-056)



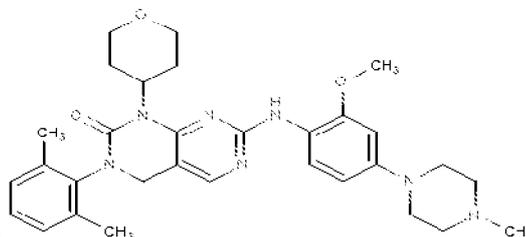
(YKL-06-057)

(SB1-D-43)



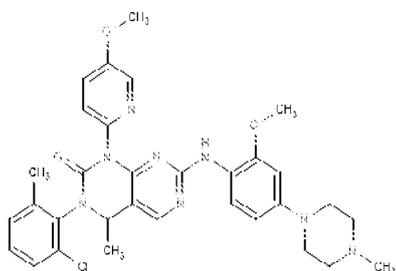
(YKL-06-077)

(SB1-D-57)



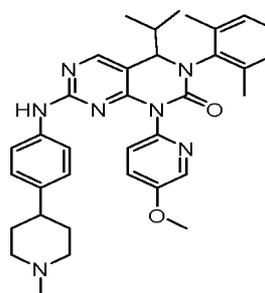
(YKL-06-078)

(SB1-D-58)



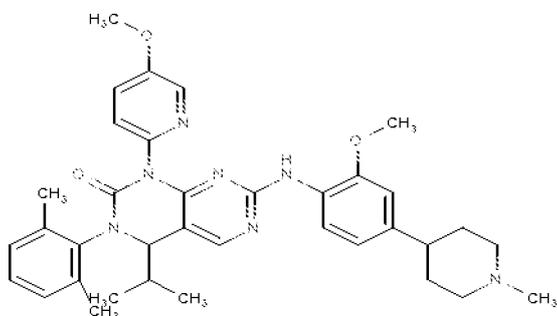
(YKL-06-080-1)

(SB1-D-60)



(YKL-06-081-1)

(SB1-D-61)

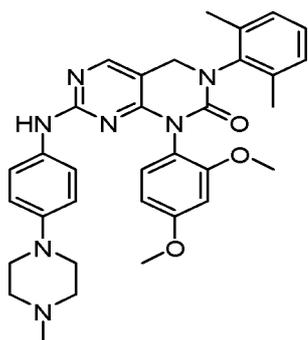


(YKL-06-082)

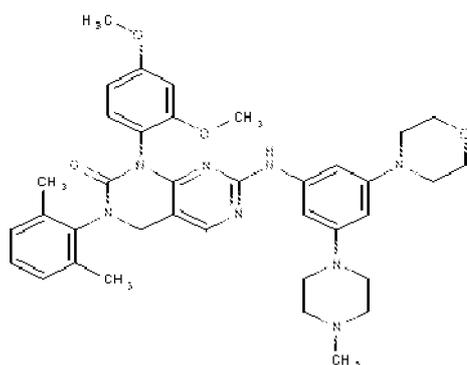
(SB1-D-62)

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 31 a 55, caracterizado pelo fato de que o composto não é da fórmula :



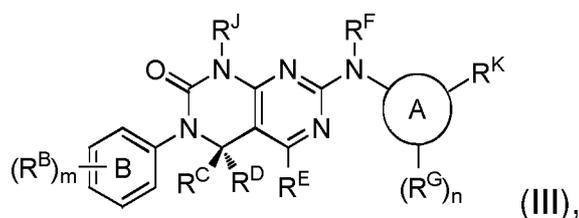
(HG-11-136-01),



(HG-11-143-01),

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

60. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (III):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que :

R^J é carbocíclica substituída ou não substituída;

cada caso de R^B é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^a , - $N(R^b)_2$, - SR^a , - CN , - SCN , - $C(=NR^b)R^a$, - $C(=NR^b)OR^a$, - $C(=NR^b)N(R^b)_2$, - $C(=O)R^a$, - $C(=O)OR^a$, - $C(=O)N(R^b)_2$, - NO_2 , -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$;

cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre;

cada caso de R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^b são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

R^c é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^d é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^e é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^f é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

O Anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila monocíclica, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

cada caso de R^g é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída,

da, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^b)₂;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

R^K é metila não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, -OR^a, ou -N(R^c)₂, em que cada caso de R^c é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^J é carbociclila de 4 a 6 membros, substituída ou não substituída.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^J é ciclobutila substituída ou não substituída, ciclopentila substituída ou não substituída, ou ciclo-hexila substituída ou não substituída.

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^K é heterociclila substituída ou não substituída.

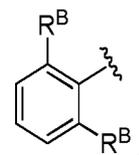
64. Método de acordo com a reivindicação 63, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^K é piperidinila substituída ou não substituída ou piperazinila substituída ou não substituída.

65. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 64, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é $-OR^a$, em que R^a é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é $-OMe$.

67. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 66, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que m é 2.

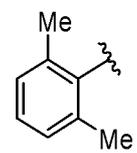
68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 67, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ca-



racterizado pelo fato de que o Anel B é da fórmula:

69. Método de acordo com a reivindicação 68, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^B é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 ou 67 a 69, ou um sal farmacologicamente aceitável do mes-



mo, caracterizado pelo fato de que o Anel B é da fórmula:

71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 70, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^C é hidrogênio.

72. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 71, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^D é hidrogênio.

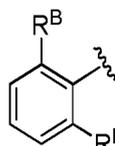
73. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 60 a 72, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^E é hidrogênio.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 73, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^F é hidrogênio.

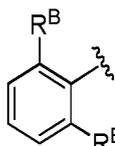
75. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 74, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 69 ou 71 a 75, caracterizado pelo fato de que o Anel B é da



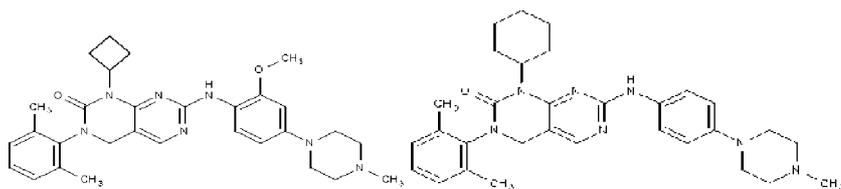
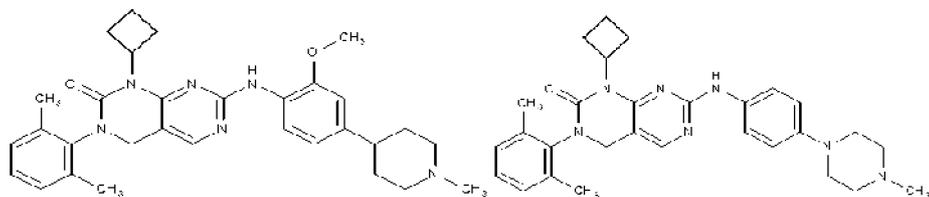
fórmula: R^B , R^C, R^D, R^E, e R^F são cada qual hidrogênio, R^G é -OR^a, R^J é carbociclila de 4 a 6 membros, substituída ou não substituída, e R^K é piperidinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída.

77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 69 ou 71 a 75, caracterizado pelo fato de que o Anel B é da



fórmula: R^B , R^C, R^D, R^E, e R^F são cada qual hidrogênio, n é 0, R^J é carbociclila de 4 a 6 membros, substituída ou não substituída, e R^K é piperidinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída.

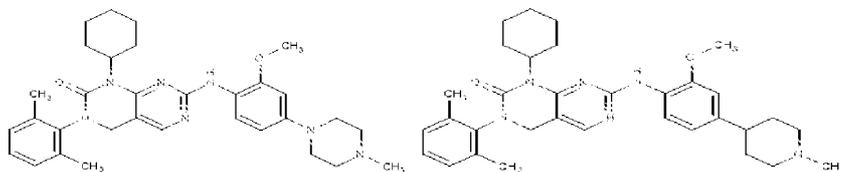
78. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 77, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



5

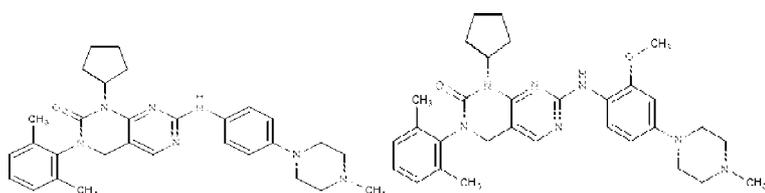
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

79. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 77, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



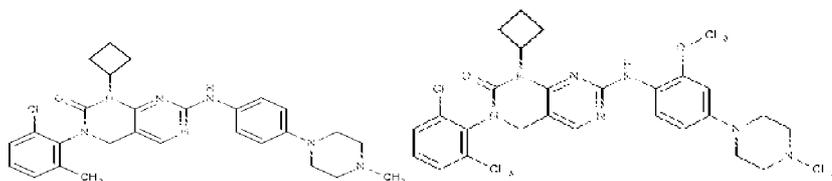
(YKL-06-063)

(YKL-06-064)



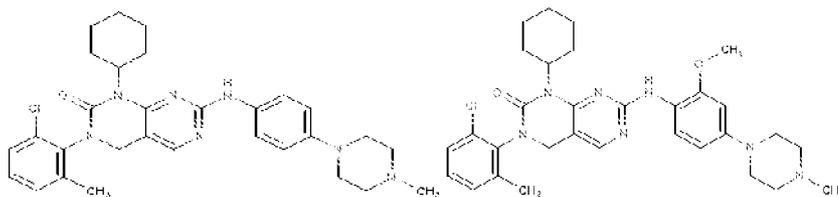
(YKL-06-075)

(YKL-06-076)



(YKL-06-088)

(YKL-06-089)

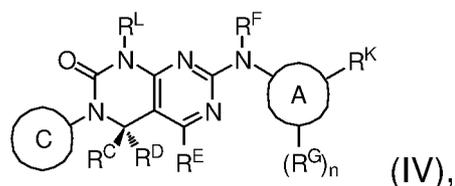


(YKL-06-090)

(YKL-06-091)

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

80. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (IV):

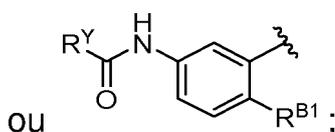
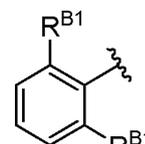


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que :

R^L é alquila substituída ou não substituída;

O Anel C é fenila não substituída ou da fórmula:



cada caso de R^{B1} é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^a , - $N(R^d)_2$, - SR^a , - CN , - SCN , - $C(=NR^d)R^a$, - $C(=NR^d)OR^a$, - $C(=NR^d)N(R^d)_2$, - $C(=O)R^a$, - $C(=O)OR^a$, - $C(=O)N(R^d)_2$, - NO_2 , - $NR^dC(=O)R^a$, - $NR^dC(=O)OR^a$, - $NR^dC(=O)N(R^a)_2$, - $OC(=O)R^a$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$;

cada caso de R^{a} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre;

cada caso de R^{d} é independentemente hidrogênio, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^{d} são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^{c} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{d} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{e} é hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

R^{f} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

O Anel A é fenila substituída ou não substituída; arila policíclica substituída ou não substituída; heteroarila, de 5 ou 6 membros, substituída ou não substituída; ou heteroarila policíclica, substituída ou não substituída;

cada caso de R^{g} é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou

não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^b)₂;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4, como a valência permitir;

R^K é metila não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, -OR^a, ou -N(R^c)₂, em que cada caso de R^c é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio, ou opcionalmente dois casos de R^c são tomados junto com seus átomos intermediários para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

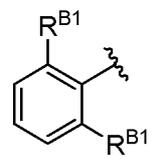
R^Y é fenila substituída.

81. Método de acordo com a reivindicação 80, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^L é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída.

82. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 e 81, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^L é Me, ou iPr.

83. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é fenila não substituída.

84. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 83, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ca-



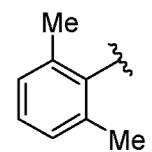
racterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:

85. Método de acordo com a reivindicação 84, ou um sal

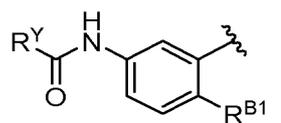
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^{B1} é halogênio ou C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou $-N(R^d)_2$, em que cada caso de R^d é hidrogênio ou $-C(=O)R^a$.

86. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 e 81, ou 84, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mes-

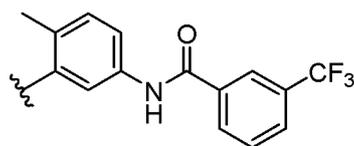
mo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:



87. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 e 81, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:



88. Método de acordo com a reivindicação 87, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:



89. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 88, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^K é heterociclila substituída ou não substituída.

90. Método de acordo com a reivindicação 89, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^K é tetra-hidropirânica substituída ou não substituída, piperidinila substituída ou não substituída, morfolinila substituída ou não substituída, ou piperazinila substituída ou não substituída.

91. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 80 a 90, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é $-OR^a$, em que R^a é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 90, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

93. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 90, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^G é $-OMe$ ou etila.

94. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 93, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de R^C e R^D é hidrogênio.

95. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 94, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^E é hidrogênio.

96. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 95, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^F é hidrogênio.

97. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 96, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é fenila substituída ou não substituída.

98. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 97, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0 ou 1.

99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 98, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^C é hidrogênio.

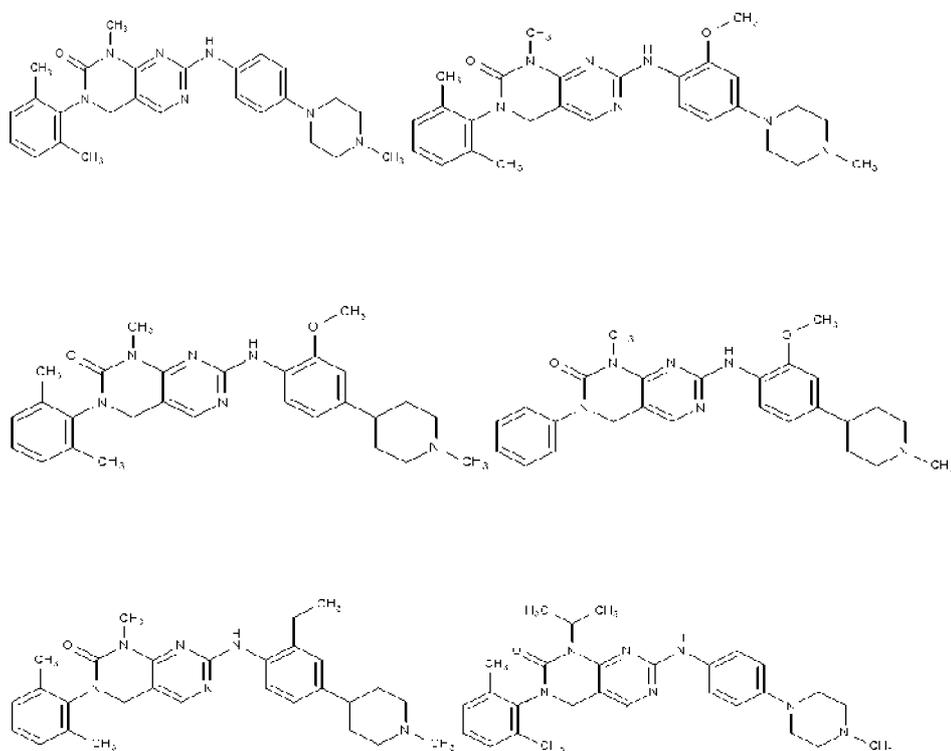
100. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 99, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^D é hidrogênio.

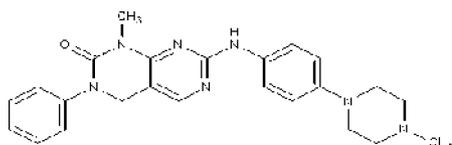
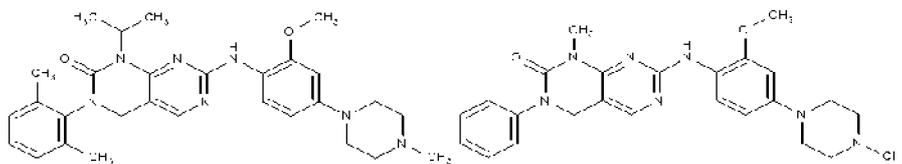
101. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 100, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^E é hidrogênio.

102. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 101, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^F é hidrogênio.

103. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 102, caracterizado pelo fato de que R^C, R^D, R^E, e R^F são cada qual hidrogênio.

104. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 103, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:

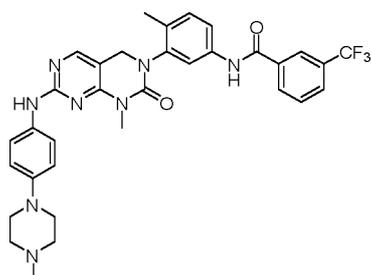




,

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

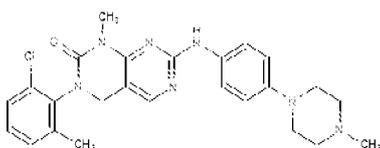
105. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 103, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



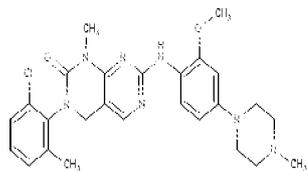
(HG-11-23-01),

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

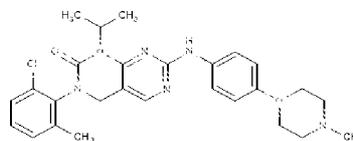
106. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 103, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



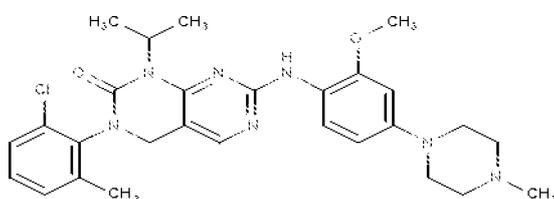
(YKL-06-084)



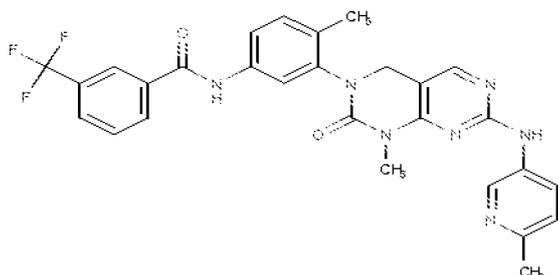
(YKL-06-085)



(YKL-06-086)



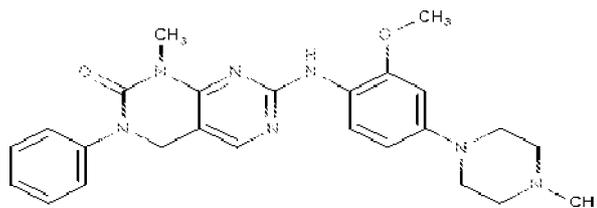
(YKL-06-087)



(HG-4-34-01),

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

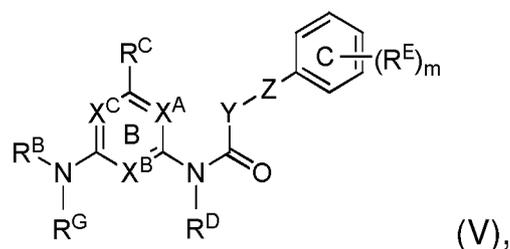
107. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 103, caracterizado pelo fato de que o composto não é da fórmula:



(HG-11-139-02),

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

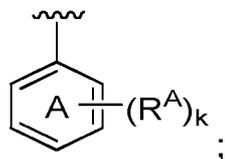
108. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (V):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

:

R^G é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou da fórmula:



cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, ou -OC(=O)N(R^a)₂, ou dois grupos R^A são unidos para formar um anel carbocíclico substituído ou não substituído, um anel heterocíclico substituído ou não substituído, anel arila substituída ou não substituída, ou anel heteroarila substituída ou não substituída;

cada caso de R^a é independentemente hidrogênio, acila

substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois grupos R^A são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

k é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

cada de X^A , X^B , e X^C é independentemente N ou CR^X , em que cada caso de R^X é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

ou: X^B é CR^X , e R^G e R^X de X^B são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^C é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterocicli-

la substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$;

R^D é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

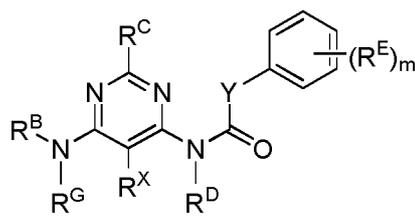
Y é $-O-$ ou $-NR^Y-$, em que R^Y é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

Z é uma ligação ou $-C(R^Z)_2-$, em que cada caso de R^Z é independentemente hidrogênio, halogênio, ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída;

cada caso de R^E é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2OR^a$, $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, ou $-OC(=O)N(R^a)_2$; e

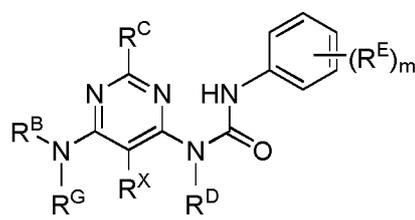
m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

109. Método de acordo com a reivindicação 108, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é da fórmula:



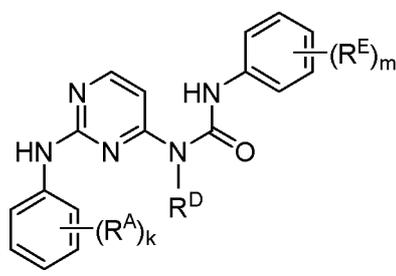
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

110. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 109, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

111. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é da fórmula:

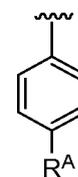


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

112. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^B é hidrogênio.

113. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110 ou 112, ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel A é da fórmula:

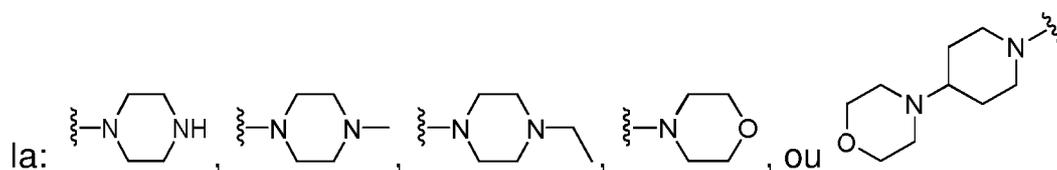


114. Método de acordo com a reivindicação 113, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é anel heterocíclico monocíclico, de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído, em que um, dois, ou três átomos no sistema de anel heterocíclico são independentemente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre.

115. Método de acordo com a reivindicação 114, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é da fórmula:



116. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 a 115, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é da fórmula:

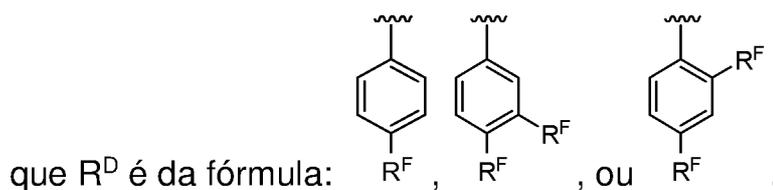


117. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 116, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que k é 1.

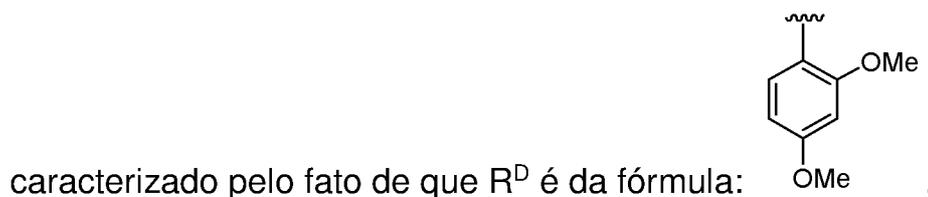
118. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110 ou 112 a 117, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^C é hidrogênio.

119. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110 ou 112 a 118, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^D é fenila substituída ou não substituída.

120. Método de acordo com a reivindicação 119, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de

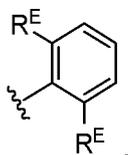


121. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 a 120, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,



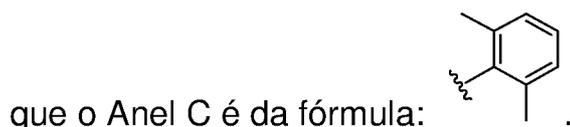
122. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110 ou 112 a 121, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que -Y-Z- é -NR^Y-.

123. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 110 ou 112 a 122, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o Anel C é da fórmula:



124. Método de acordo com a reivindicação 123, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^E é alquila substituída ou não substituída.

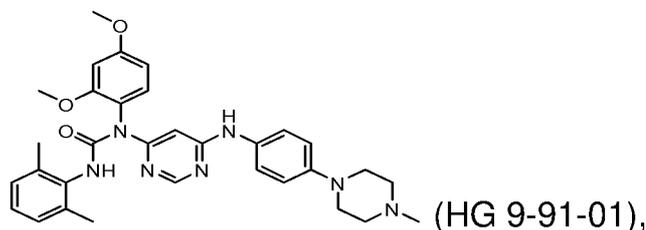
125. Método de acordo com a reivindicação 124, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de



126. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 108 a 125, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que m é 2.

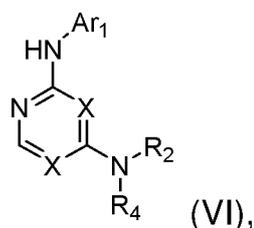
127. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 108 a 126, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

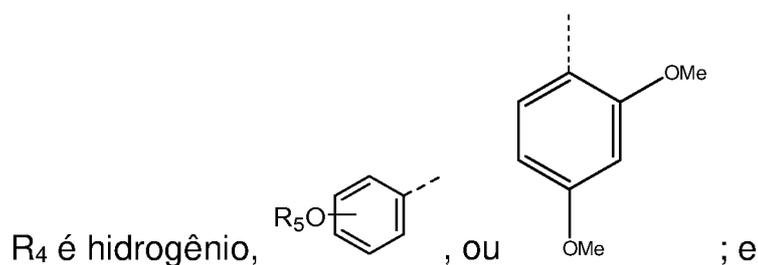
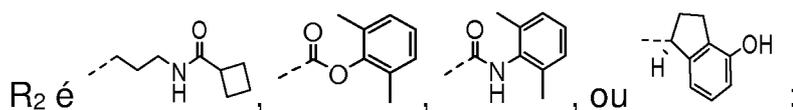
128. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (VI):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

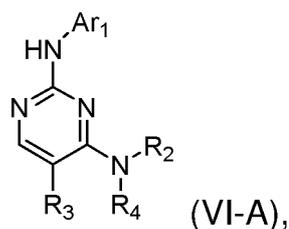
Ar₁ é um anel aromático hetero- ou homo-cíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo uma C₁-C₄ alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado;

X é separadamente N ou CH;



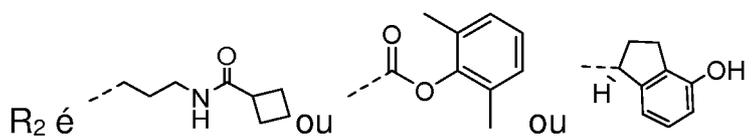
R₅ é H ou uma C₁-C₄ alquila.

129. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (VI-A):

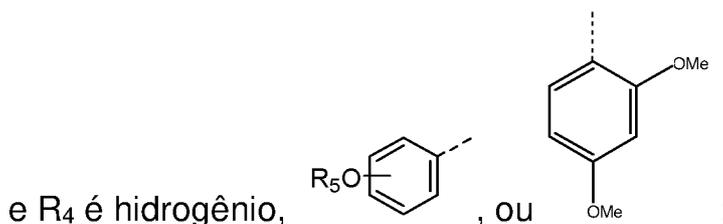


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Ar₁ é um anel aromático hetero- ou homo-cíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo uma C₁-C₄ alquila, ou substituinte heterocíclico ou metil-heterocíclico saturado;



R₃ é hidrogênio ou ;



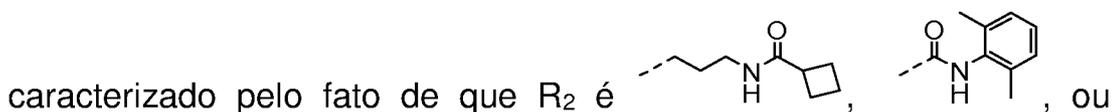
R₅ é H ou uma C₁-C₄ alquila; ou

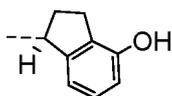
R₃ e R₄ são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde um ou ambos os carbonos livres são substituídos com uma alquila ou substituinte contendo oxigênio.

130. Método de acordo com a reivindicação 128 ou 129, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Ar₁ é fenila ou heterocíclico saturado.

131. Método de acordo com a reivindicação 129, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um caso de X é N e o outro caso de X é CH.

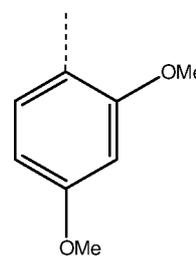
132. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 ou 129, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,





133. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 129 a 132, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_3 é .

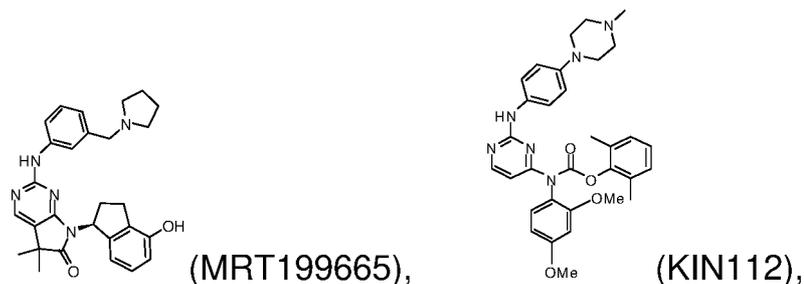
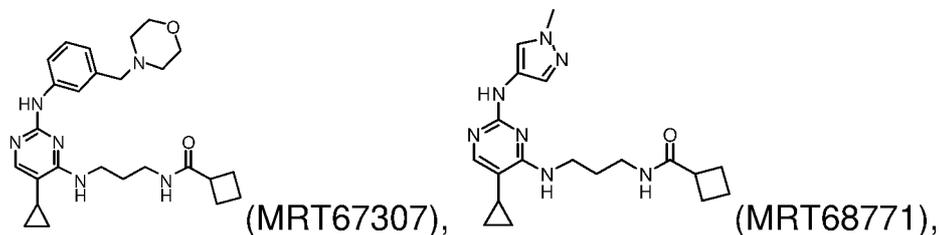
134. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 127 a 131, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,



caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio ou

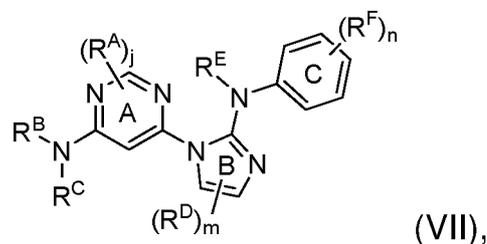
135. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 127 a 133, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_3 e R_4 são unidos aos átomos intermediários para formar um anel pirrolidina onde ambos os carbonos livres são substituídos com C_{1-6} alquila opcionalmente substituída.

136. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 135, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é da fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

137. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de SIK é um composto de Fórmula (VII):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

cada caso de R^A é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$, $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$, $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, ou $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, em que cada caso de R^{A1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{A1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

j é 0, 1, ou 2;

R^B é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila

substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

R^C é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

cada caso de R^D é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{D1}$, $-N(R^{D1})_2$, $-SR^{D1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{D1})R^{D1}$, $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$, $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$, $-C(=O)R^{D1}$, $-C(=O)OR^{D1}$, $-C(=O)N(R^{D1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$, $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$, $-OC(=O)R^{D1}$, $-OC(=O)OR^{D1}$, ou $-OC(=O)N(R^{D1})_2$, em que cada caso de R^{D1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{D1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

m é 0, 1, ou 2;

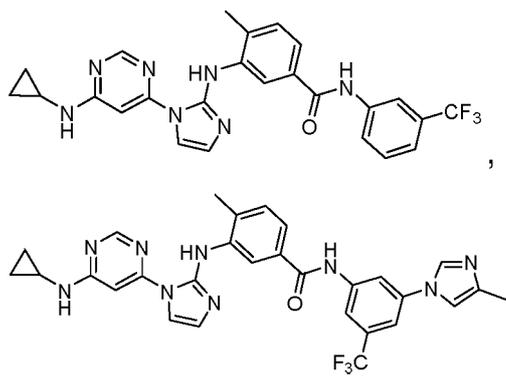
R^E é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6}

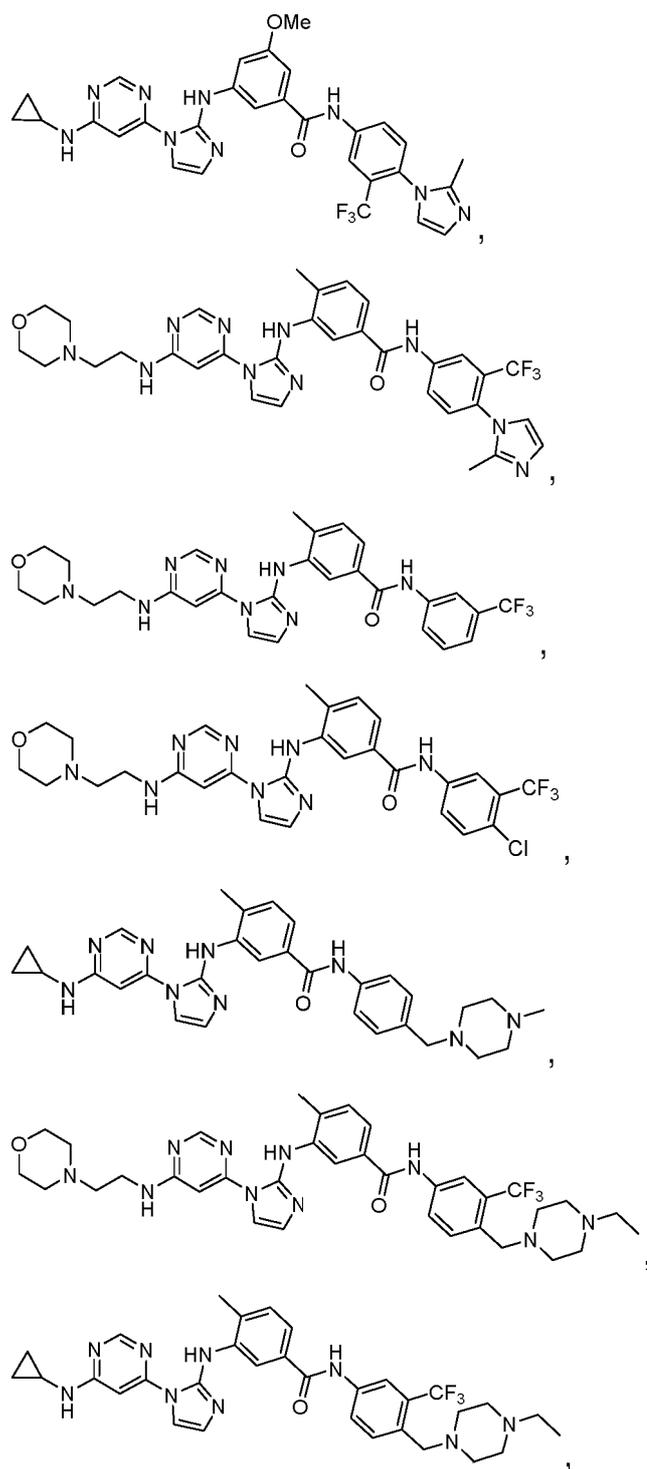
alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

cada caso de R^F é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{F1}$, $-N(R^{F1})_2$, $-SR^{F1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{F1})R^{F1}$, $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$, $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$, $-C(=O)R^{F1}$, $-C(=O)OR^{F1}$, $-C(=O)N(R^{F1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$, $-OC(=O)R^{F1}$, $-OC(=O)OR^{F1}$, ou $-OC(=O)N(R^{F1})_2$, em que cada caso de R^{F1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{F1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída; e

n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

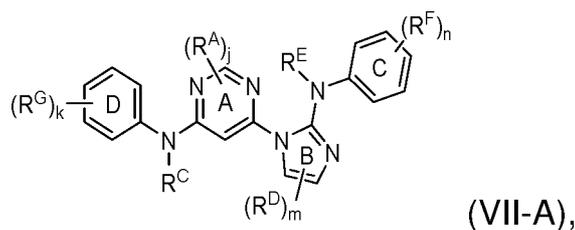
contanto que o composto não seja da fórmula :





ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

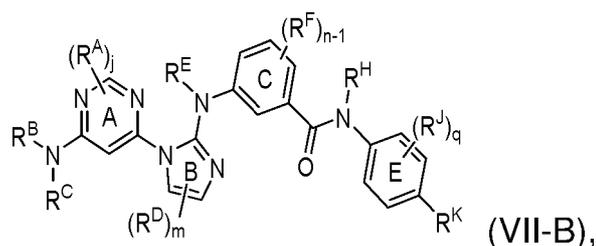
138. Método de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de que o composto é de Fórmula (VII-A):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:
 cada caso de R^G é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{G1}$, $-N(R^{G1})_2$, $-SR^{G1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{G1})R^{G1}$, $-C(=NR^{G1})OR^{G1}$, $-C(=NR^{G1})N(R^{G1})_2$, $-C(=O)R^{G1}$, $-C(=O)OR^{G1}$, $-C(=O)N(R^{G1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{G1}C(=O)R^{G1}$, $-NR^{G1}C(=O)OR^{G1}$, $-NR^{G1}C(=O)N(R^{G1})_2$, $-OC(=O)R^{G1}$, $-OC(=O)OR^{G1}$, ou $-OC(=O)N(R^{G1})_2$, em que cada caso de R^{G1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{G1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída; e

k é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

139. Método de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de que o composto é de Fórmula (VII-B):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^H é hidrogênio, acila substituída ou não substituída, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de nitrogênio;

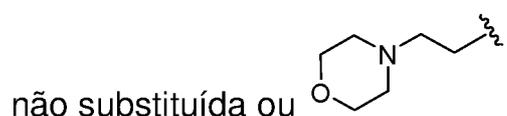
cada caso de R^J é independentemente halogênio, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, - OR^{J1} , - $N(R^{J1})_2$, - SR^{J1} , - CN , - SCN , - $C(=NR^{J1})R^{J1}$, - $C(=NR^{J1})OR^{J1}$, - $C(=NR^{J1})N(R^{J1})_2$, - $C(=O)R^{J1}$, - $C(=O)OR^{J1}$, - $C(=O)N(R^{J1})_2$, - NO_2 , - $NR^{J1}C(=O)R^{J1}$, - $NR^{J1}C(=O)OR^{J1}$, - $NR^{J1}C(=O)N(R^{J1})_2$, - $OC(=O)R^{J1}$, - $OC(=O)OR^{J1}$, ou - $OC(=O)N(R^{J1})_2$, em que cada caso de R^{J1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{J1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4; e

R^K é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não subs-

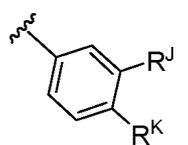
tituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, $-OR^{K1}$, $-N(R^{K1})_2$, $-SR^{K1}$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^{K1})R^{K1}$, $-C(=NR^{K1})OR^{K1}$, $-C(=NR^{K1})N(R^{K1})_2$, $-C(=O)R^{K1}$, $-C(=O)OR^{K1}$, $-C(=O)N(R^{K1})_2$, $-NO_2$, $-NR^{K1}C(=O)R^{K1}$, $-NR^{K1}C(=O)OR^{K1}$, $-NR^{K1}C(=O)N(R^{K1})_2$, $-OC(=O)R^{K1}$, $-OC(=O)OR^{K1}$, ou $-OC(=O)N(R^{K1})_2$, em que cada caso de R^{K1} é independentemente hidrogênio, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, um grupo de proteção de nitrogênio quando ligado a um átomo de nitrogênio, um grupo de proteção de oxigênio quando ligado a um átomo de oxigênio, ou um grupo de proteção de enxofre quando ligado a um átomo de enxofre, ou dois casos de R^{K1} são unidos para formar um anel heterocíclico substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

140. Método de acordo com a reivindicação 139, caracterizado pelo fato de que quando R^C é hidrogênio, R^B não é ciclopropila



141. Método de acordo com a reivindicação 139 ou 140, caracterizado pelo fato de que R^H é hidrogênio.

142. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 141, caracterizado pelo fato de que o Anel E é da fórmula:



143. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 139 a 142, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^J é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

144. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 143, caracterizado pelo fato de que R^K é hidrogênio.

145. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 144, caracterizado pelo fato de que R^K é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

146. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 145, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^A é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

147. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 146, caracterizado pelo fato de que R^B é alquila substituída ou não substituída.

148. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 147, caracterizado pelo fato de que R^C é hidrogênio.

149. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 148, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^D é halogênio ou C_{1-6} alquila substituída ou não substituída.

150. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 149, caracterizado pelo fato de que m é 0.

151. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 150, caracterizado pelo fato de que R^E é hidrogênio.

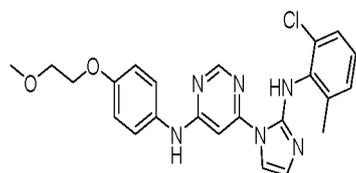
152. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 151, caracterizado pelo fato de que pelo menos um caso de R^F é halogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou $-OR^{F1}$, em que R^{F1} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, substituída ou não substituída, ou um grupo de proteção de oxigênio.

153. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 152, caracterizado pelo fato de que n é 1.

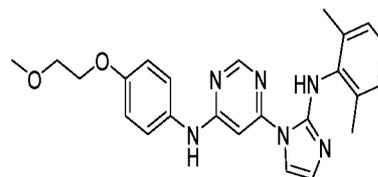
154. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 139 a 152, caracterizado pelo fato de que n é 2.

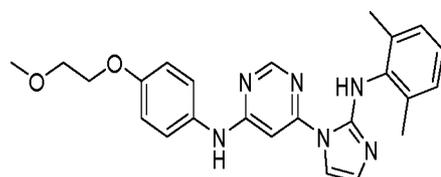
155. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 154, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (VII) é da fórmula:



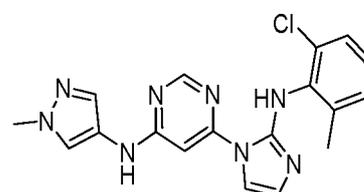
(VII-1)



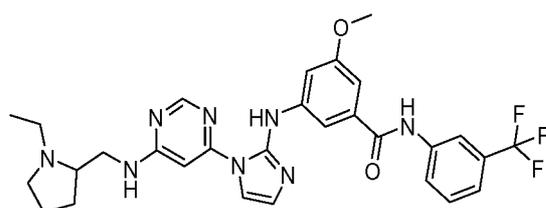
(VII-2)



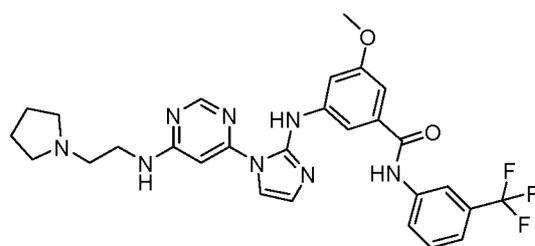
(VII-3),



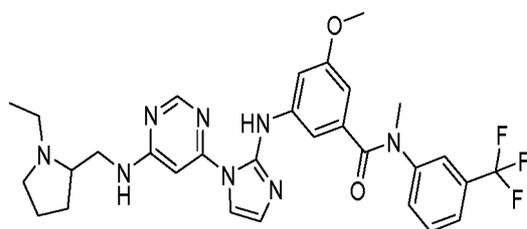
(VII-4),



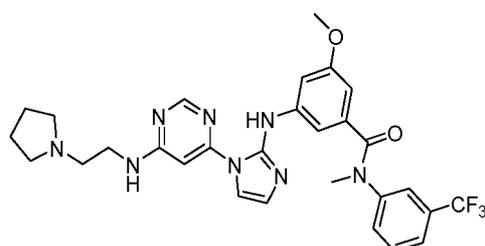
(VII-5),



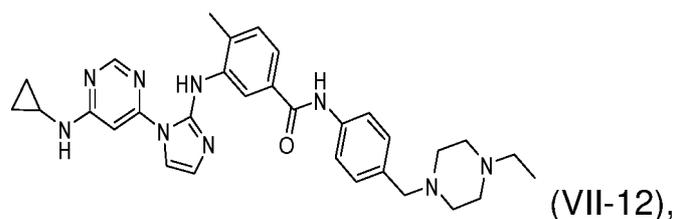
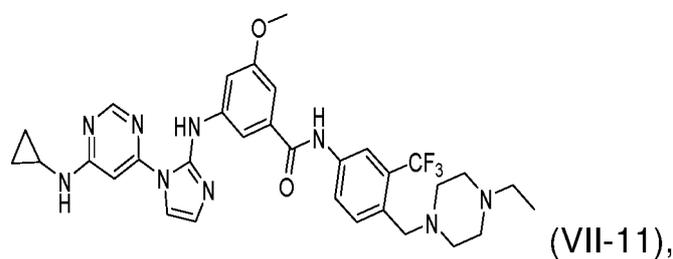
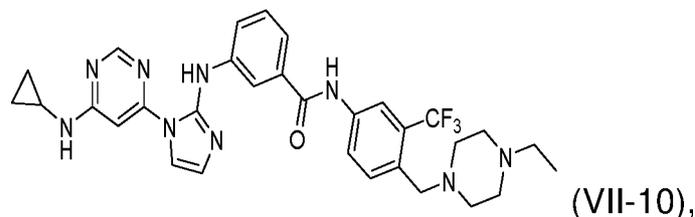
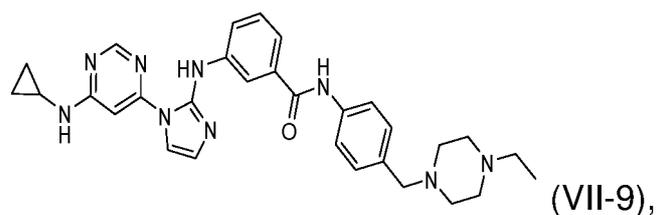
(VII-6),



(VII-7),



(VII-8),



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

156. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 155, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo um composto de Fórmulas (I)-(VII), a sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e opcionalmente um excipiente farmacologicamente aceitável.

157. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 155, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo um composto de Fórmulas (I)-(VII), a sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma formulação tópica do mesmo.

158. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 157, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

159. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 1 a 158, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende administrar o inibidor de SIK topicamente à pele do indivíduo em uma parte do corpo.

160. Método de acordo com a reivindicação 159, caracterizado pelo fato de que a parte do corpo compreende o rosto, pescoço, peito, costas, braços, torso ou pernas do indivíduo.

161. Uso de um composto para aumentar a pigmentação da pele, reduzindo o risco de câncer de pele, e/ou induzindo a expressão de fator de transcrição associado à microftalmia em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o composto compreende: um composto de Fórmulas (I)-(VII), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

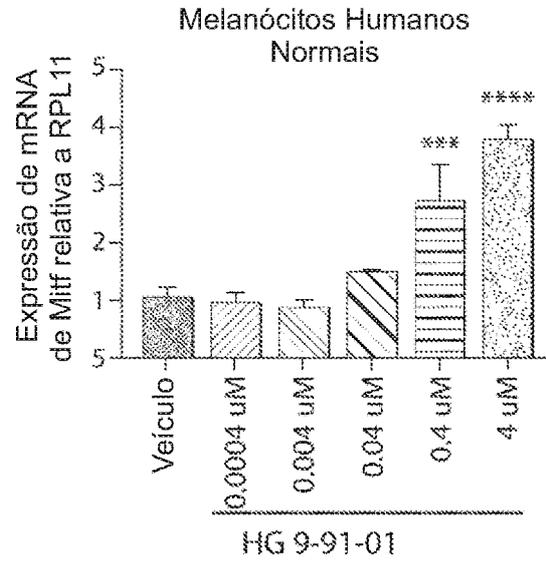


FIG. 1A

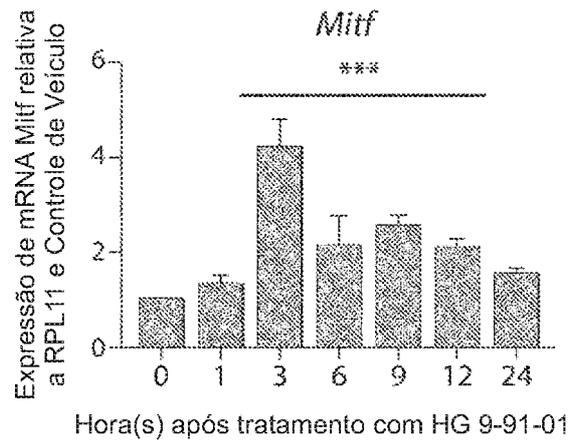


FIG. 1B

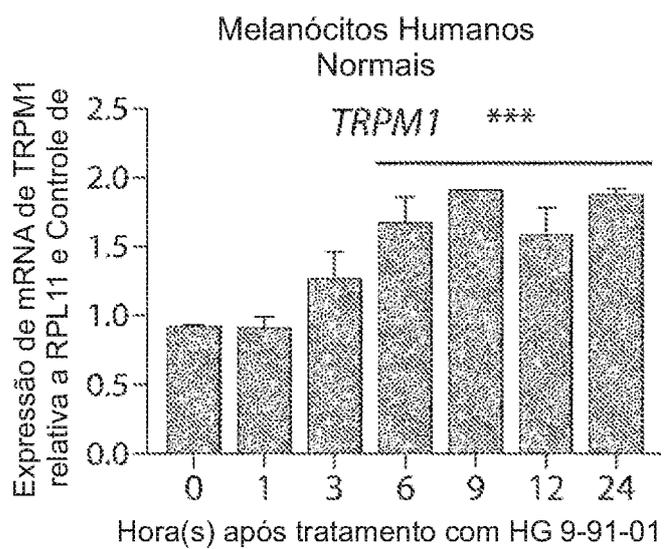


FIG. 1C

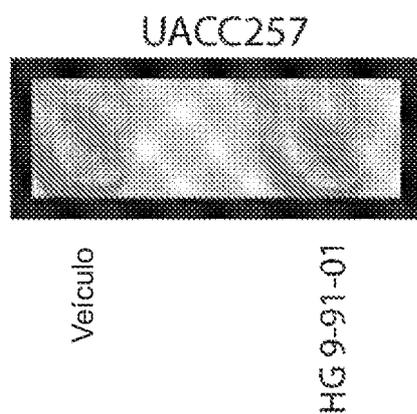


FIG. 1D

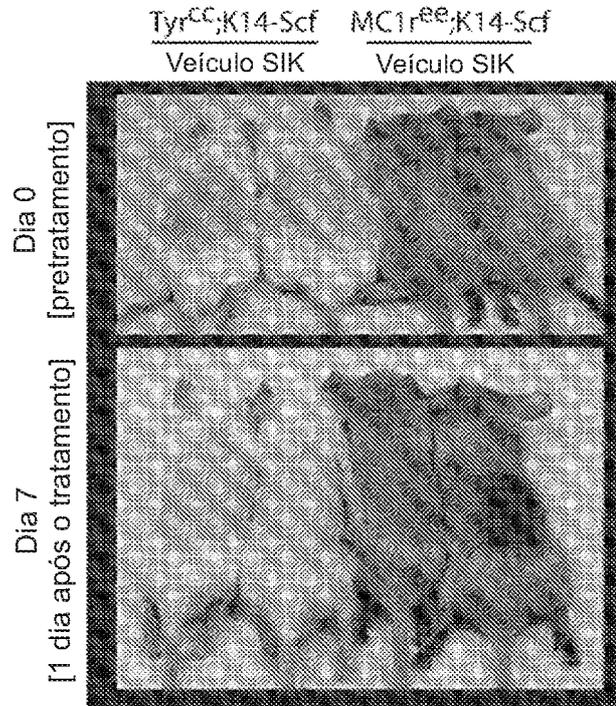


FIG. 2A

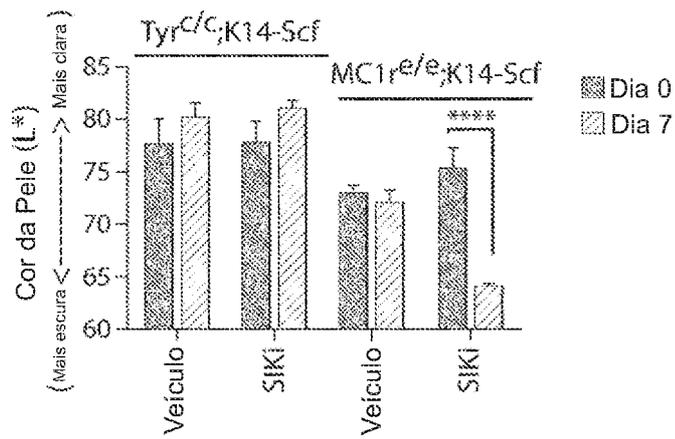


FIG. 2B

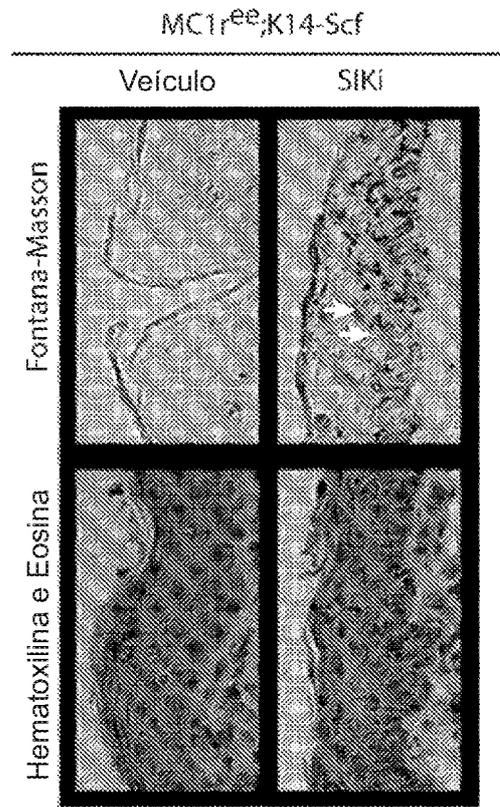


FIG. 2C

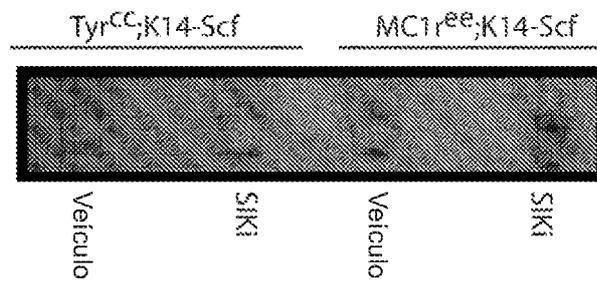


FIG. 2D

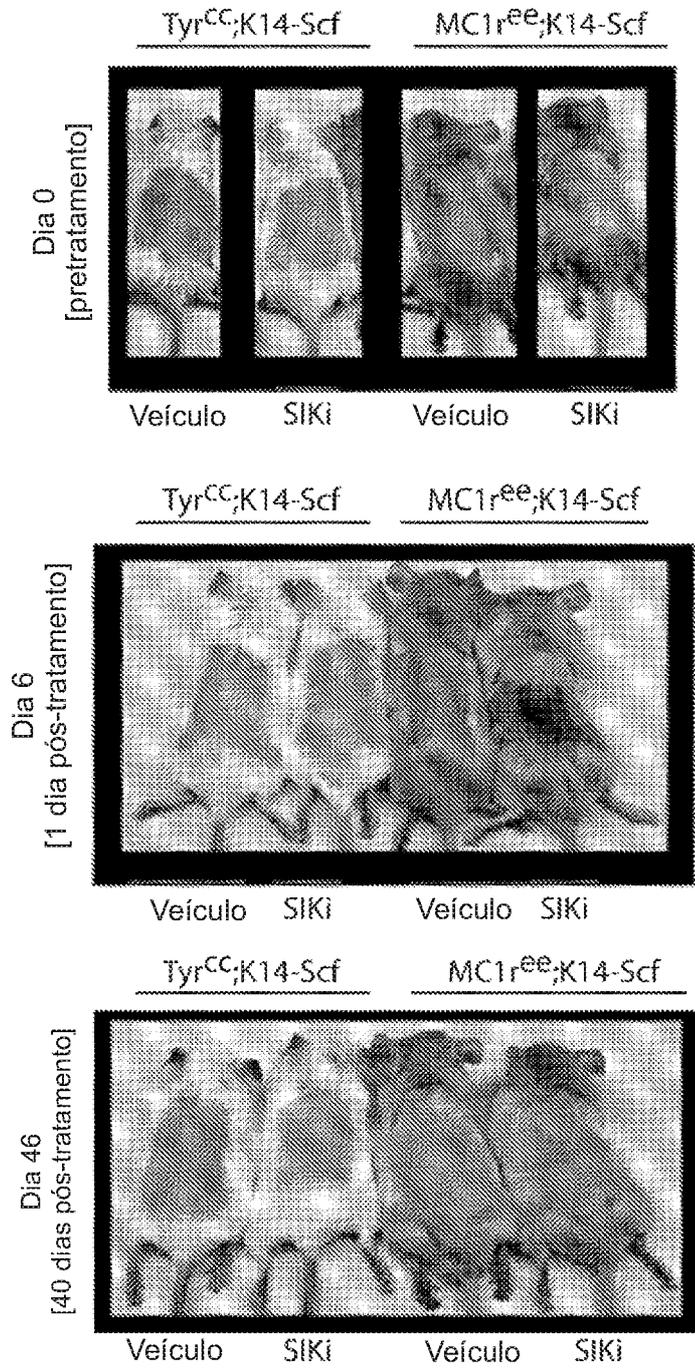


FIG. 3A

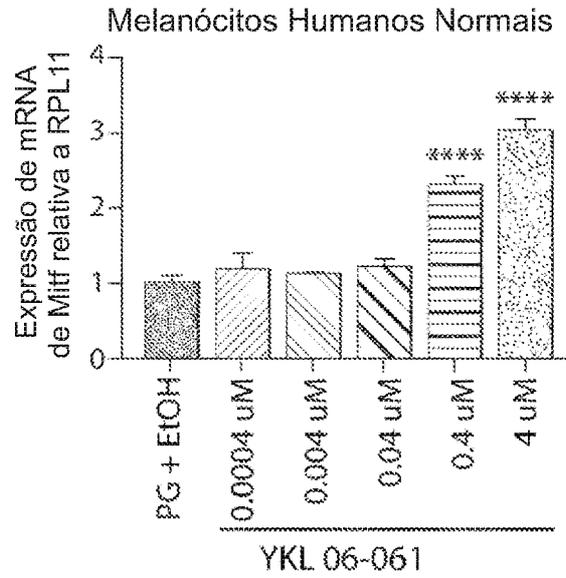


FIG. 4A

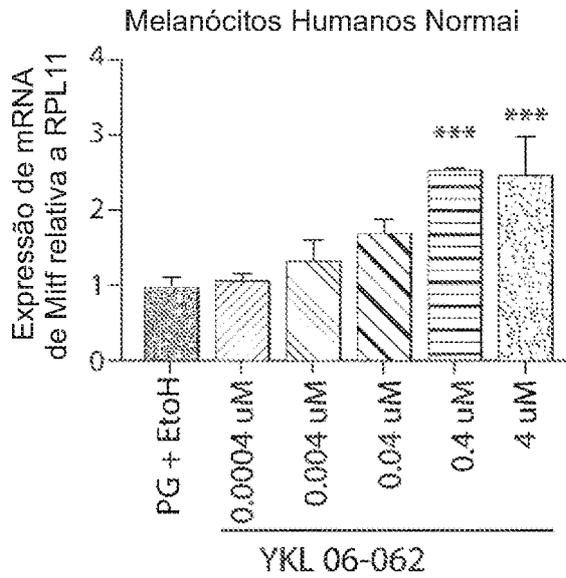


FIG. 4B

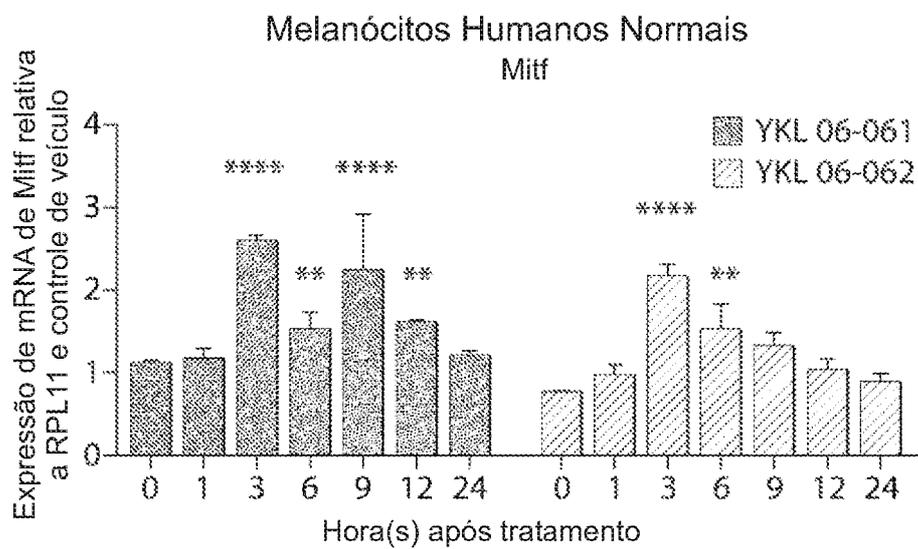


FIG. 4C

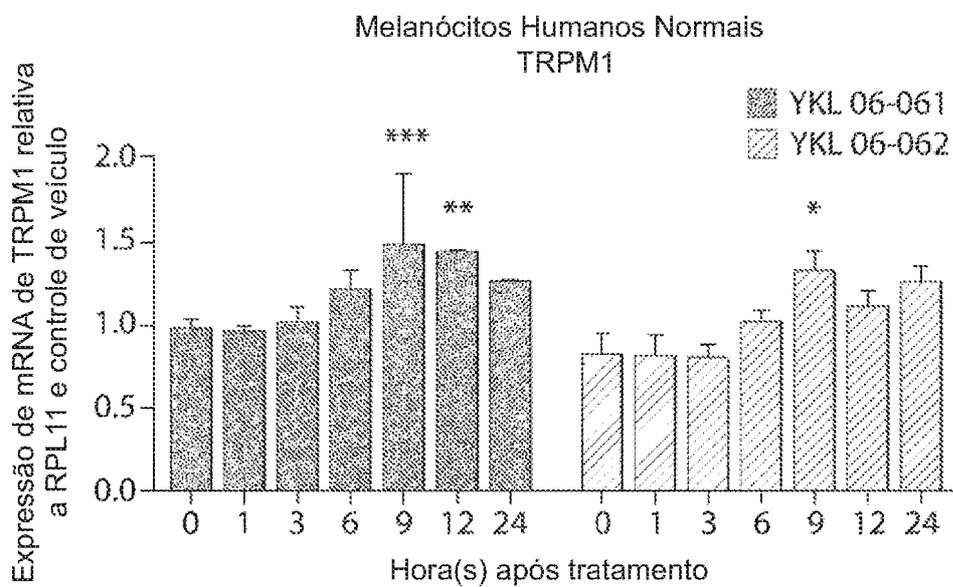
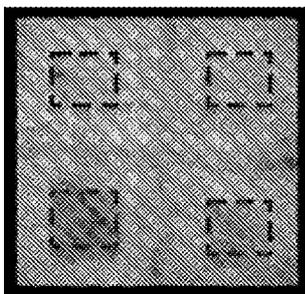


FIG. 4D

Veículo HG 9-91-01



YKL 06-061 YKL 06-062



Veículo

HG 9-91-01

YKL 06-061

YKL 06-062

FIG. 5A

Veículo HG 9-91-01 YKL 06-061 YKL 06-062

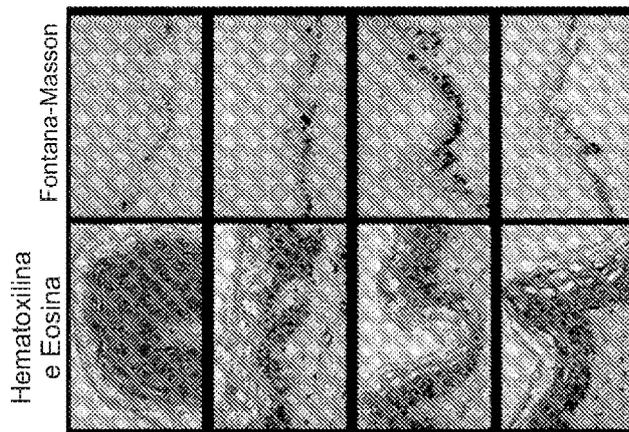
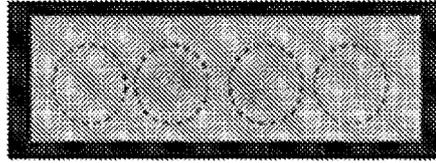
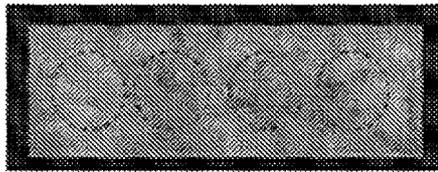


FIG. 5B



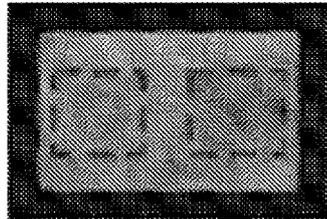
Veículo
YKL 06-061
YKL 06-062
HG 9-91-01

FIG. 5C



Veículo
YKL 06-061
YKL 06-062
HG 9-91-01

FIG. 5D



Veículo
HG 9-91-01

FIG. 5E

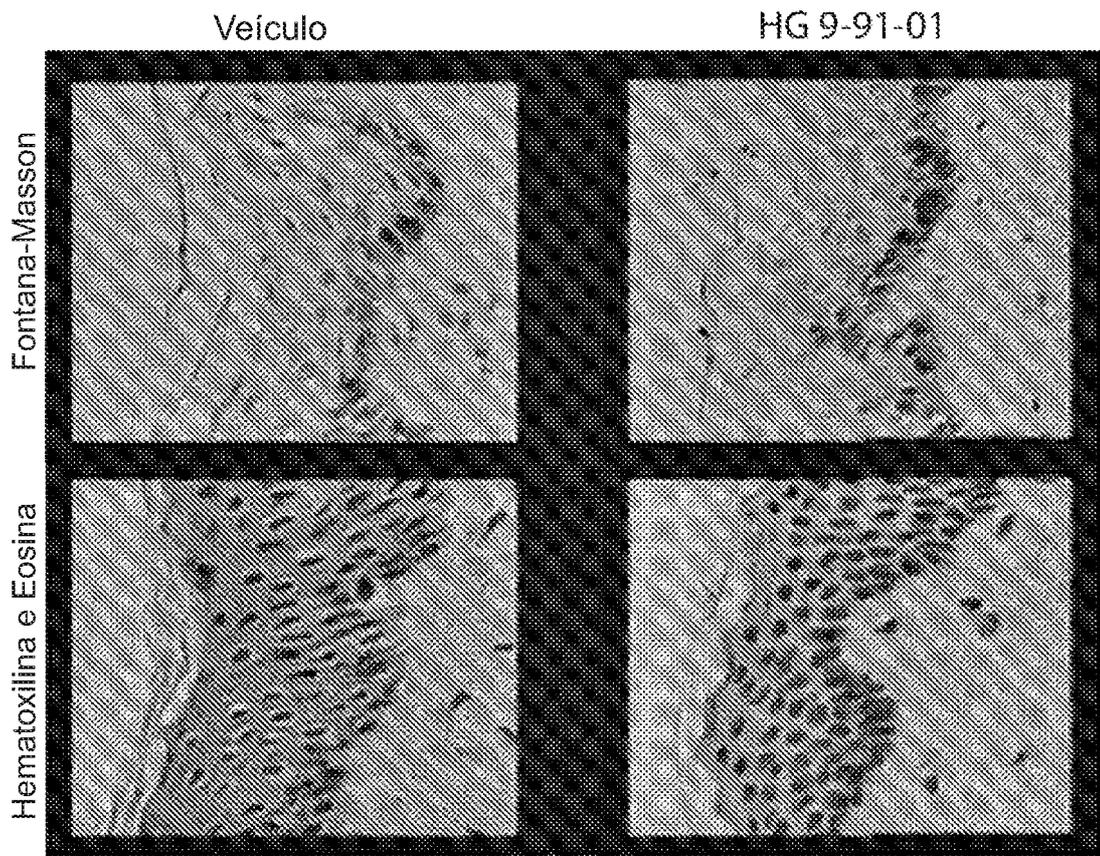


FIG. 5F

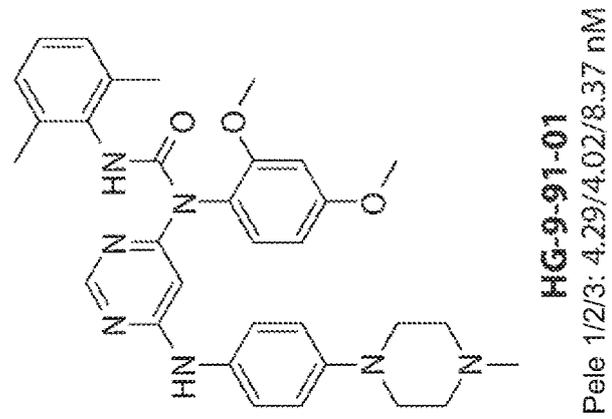
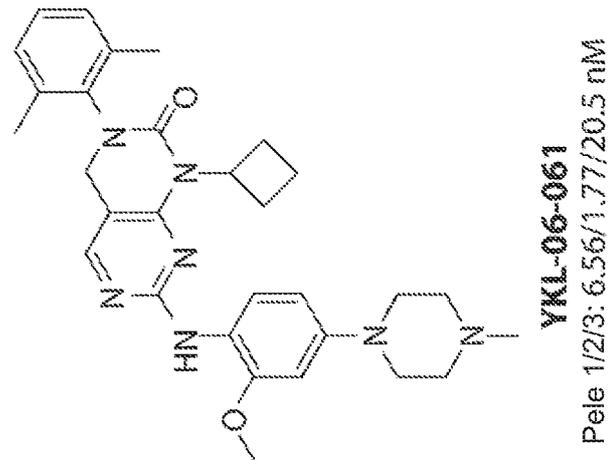
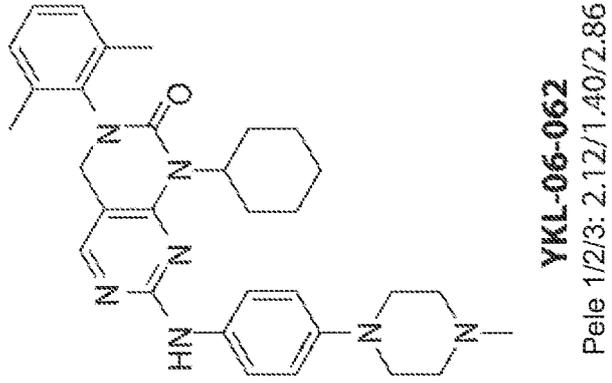


FIG. 6A

YKL-06-061
 468 Ensaios Testados
 16 Interações Mapeadas
 Pontuação-S (1) = 0,04

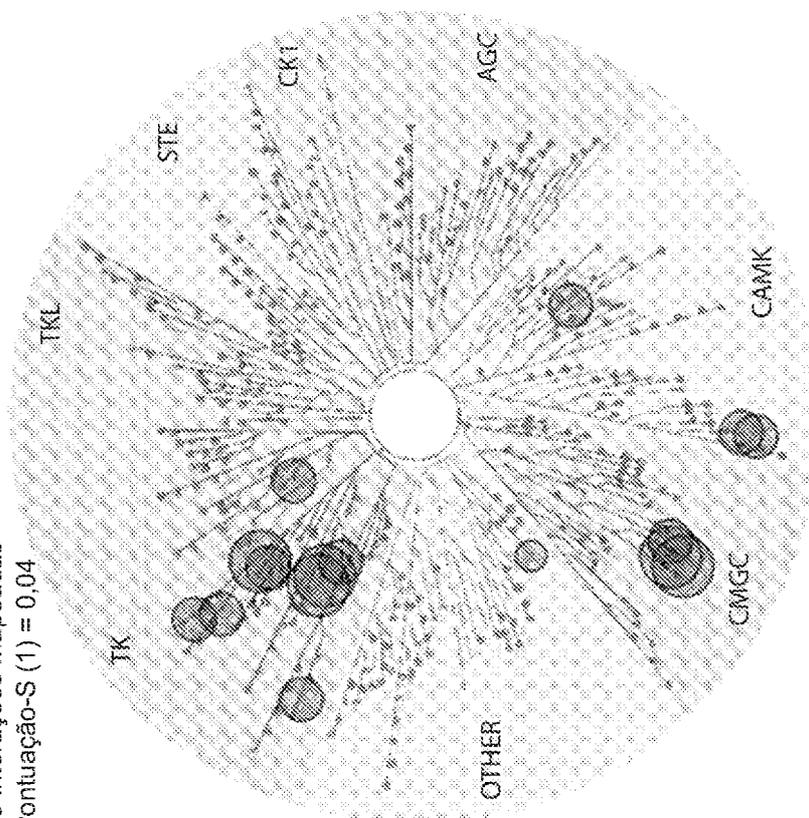


FIG. 6B

Cinase	% de Controle a 1µM	IC ₅₀ (nM) Enzimática
CSF1R	0	9.66
FRK	0	1.10
KIT	0	153
p38-alfa	0	10.1
p38-beta	0	9.64
SRC	0.15	58.8
BRK	0.2	24.1
PDGFRB	0.25	103
EPHB1	0.3	16.4
SIK1	0.3	6.56
TNK2	0.4	10.5
RSK4	0.6	>10000
SIK2	0.7	1.77
NLK	0.95	132
PRKR	1	>10000

FIG. 6C

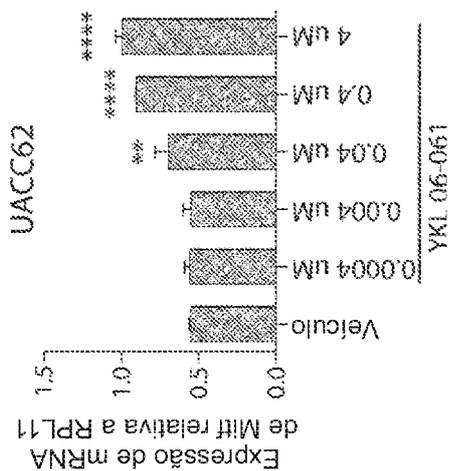


FIG. 7C

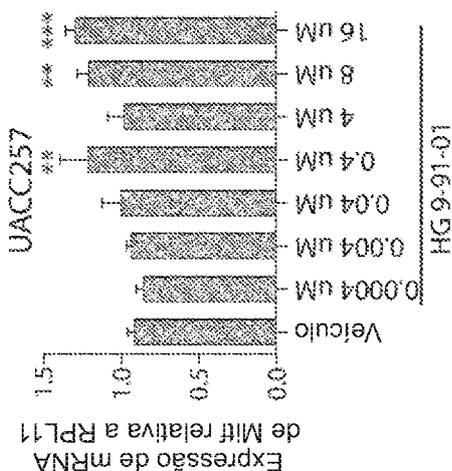


FIG. 7B

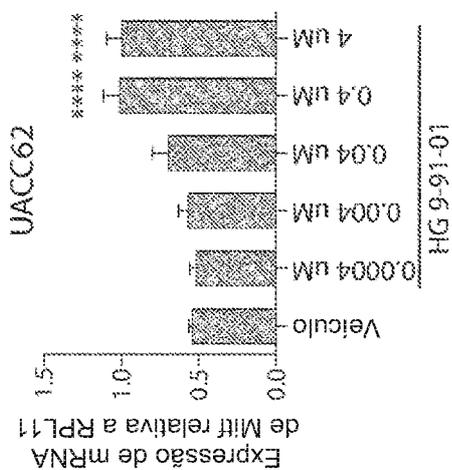


FIG. 7A

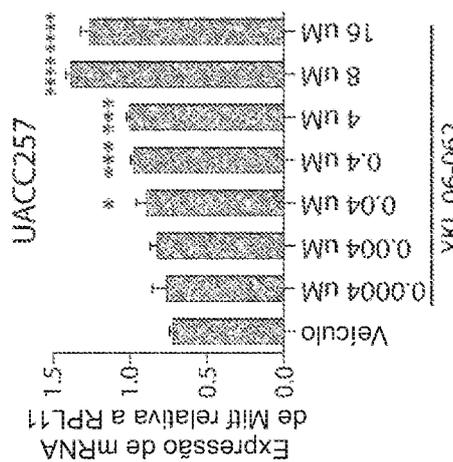


FIG. 7F

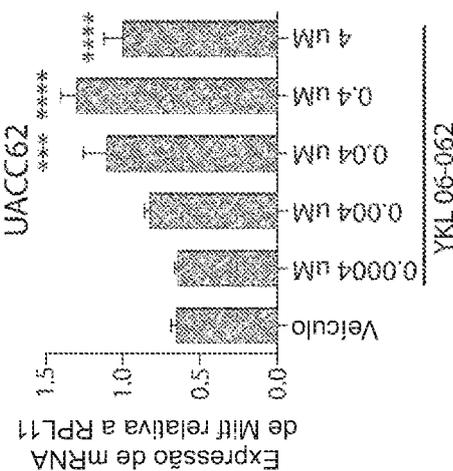


FIG. 7E

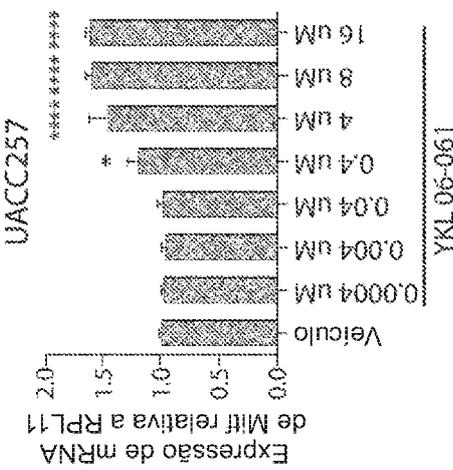


FIG. 7D

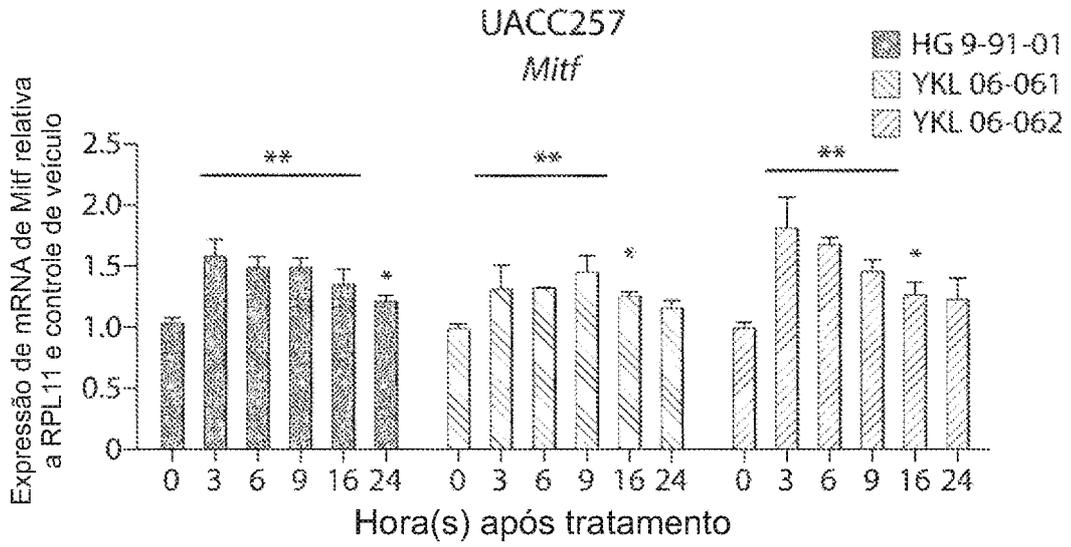


FIG. 7G

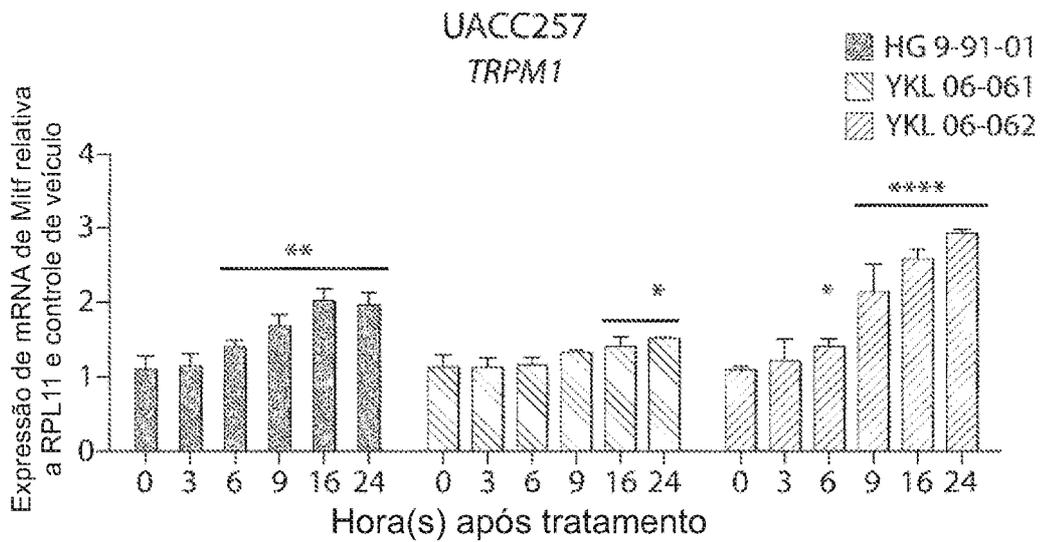


FIG. 7H

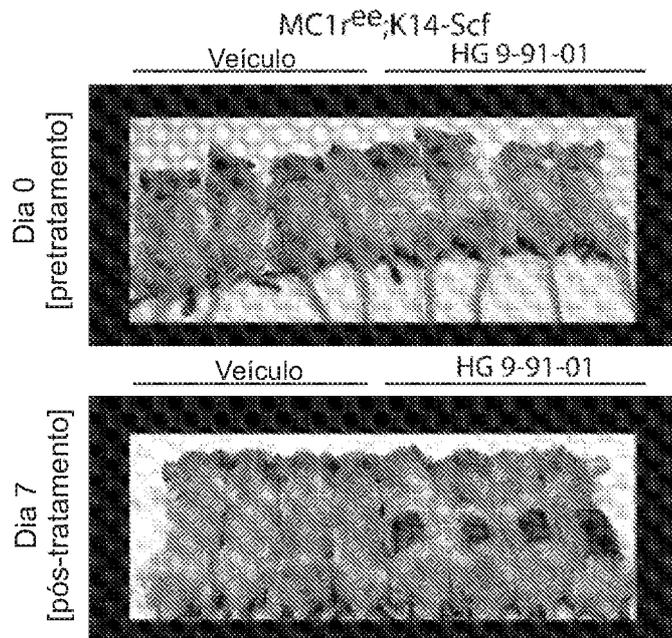


FIG. 8A

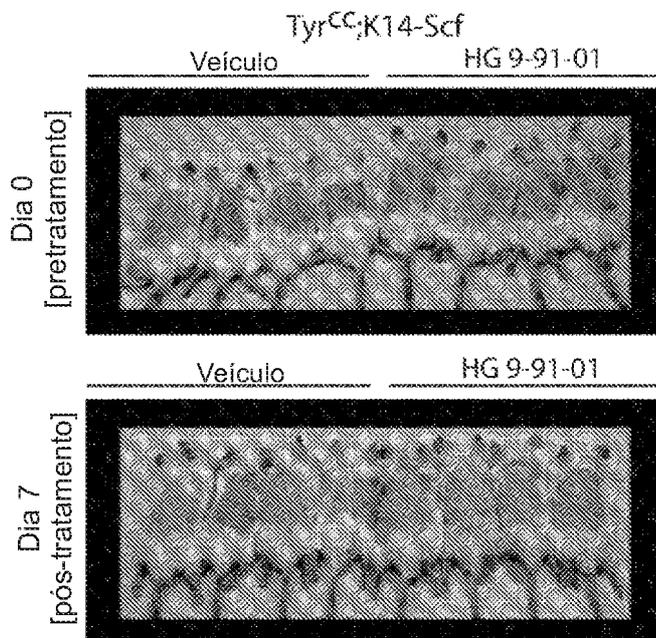


FIG. 8B

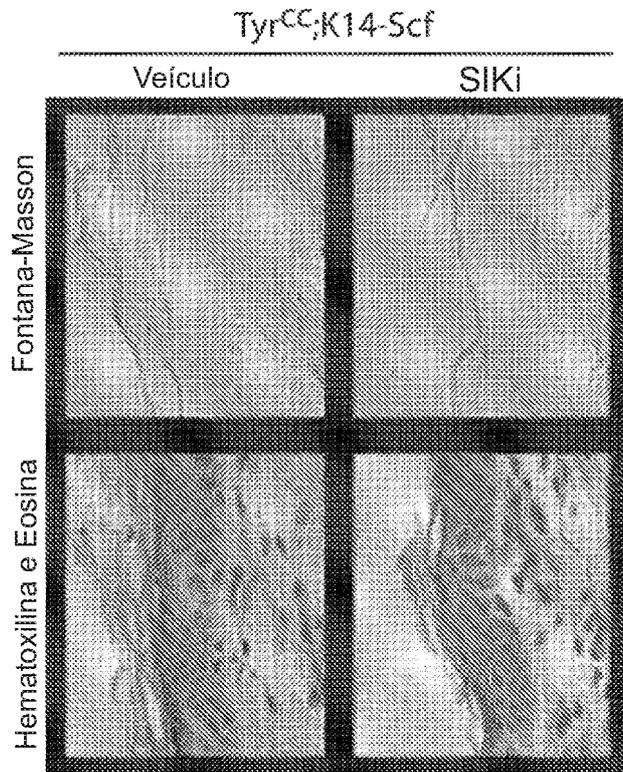


FIG. 8C

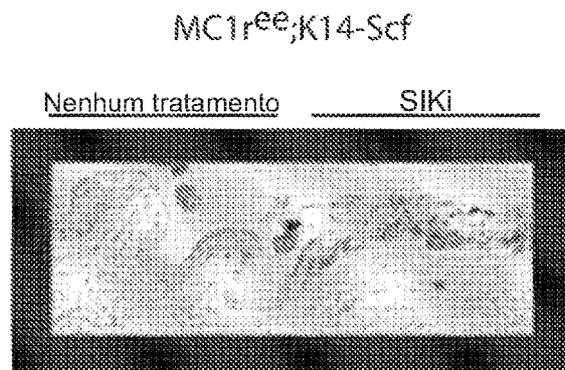


FIG. 8D

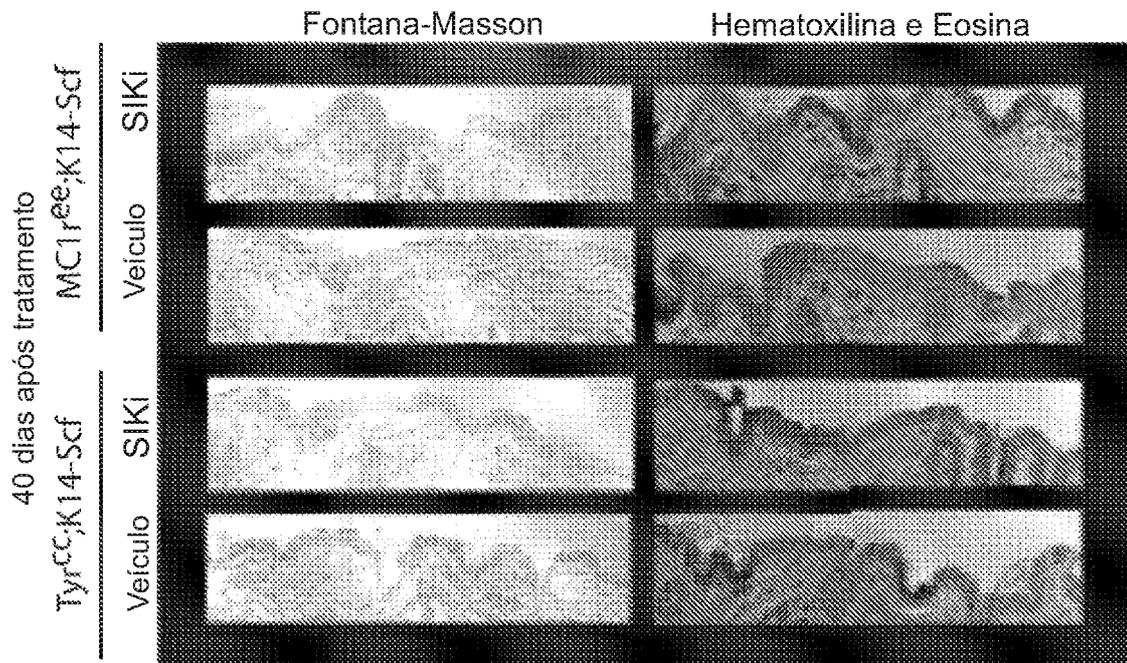


FIG. 8E

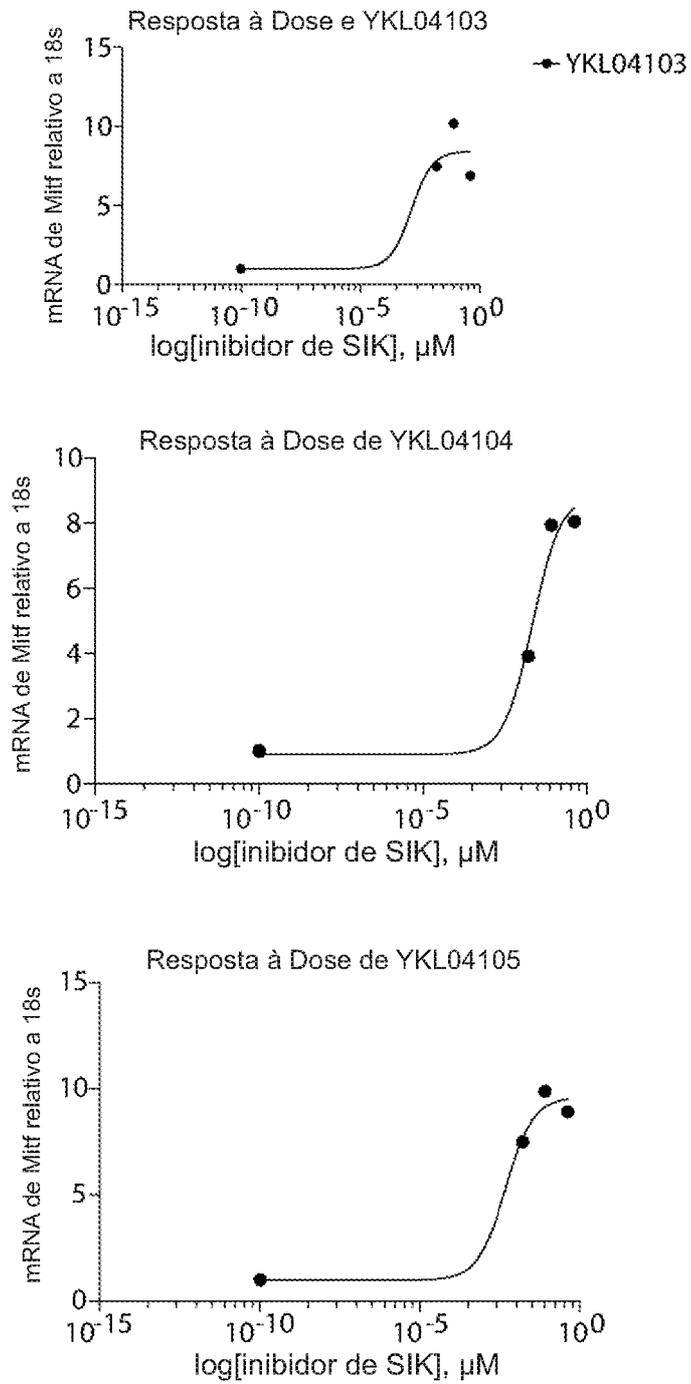


FIG. 9

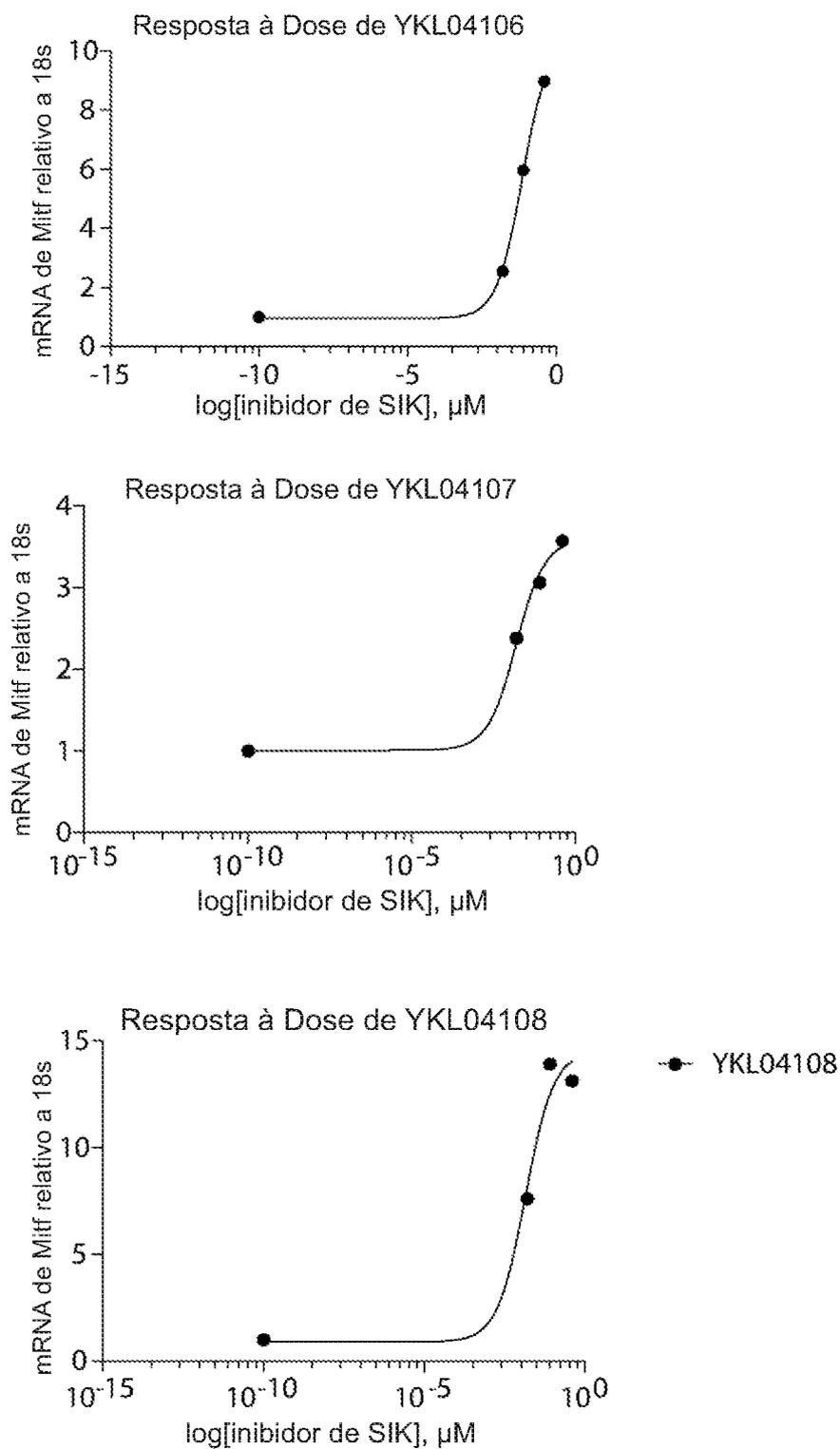


FIG. 9 (Continuação)

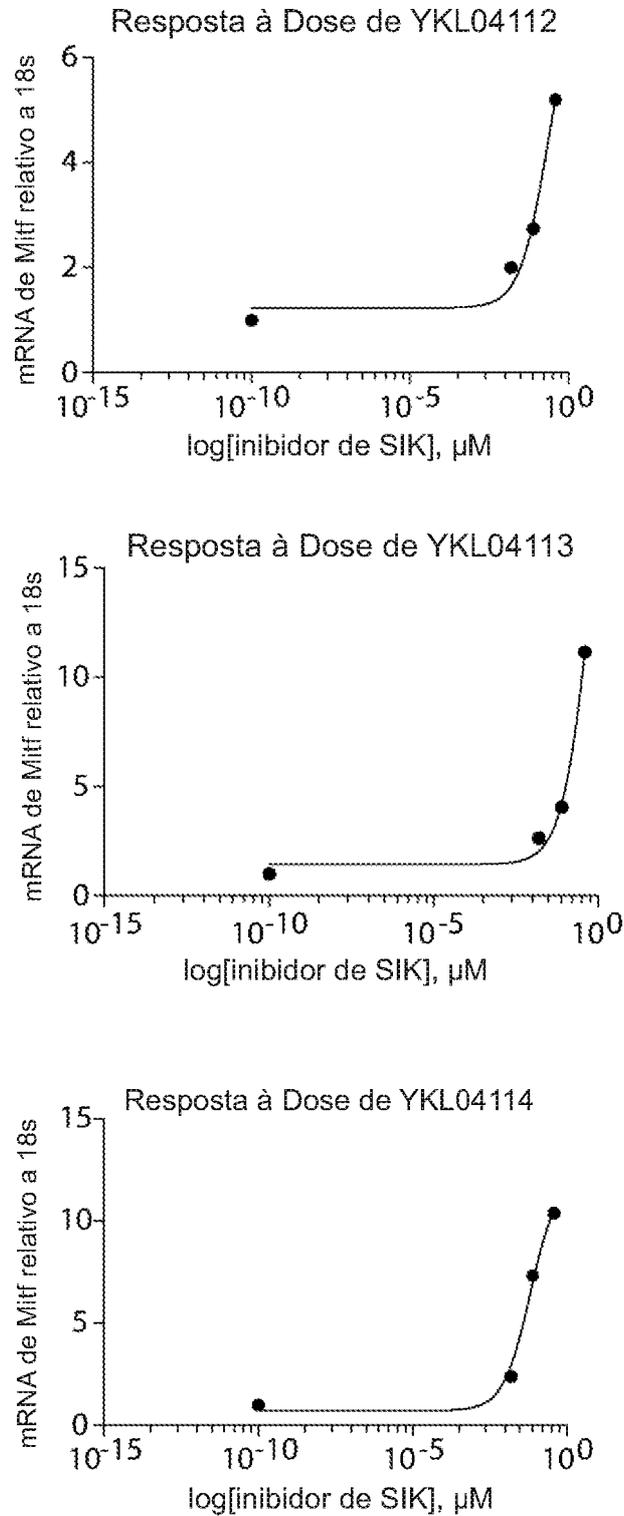


FIG. 9 (Continuação)

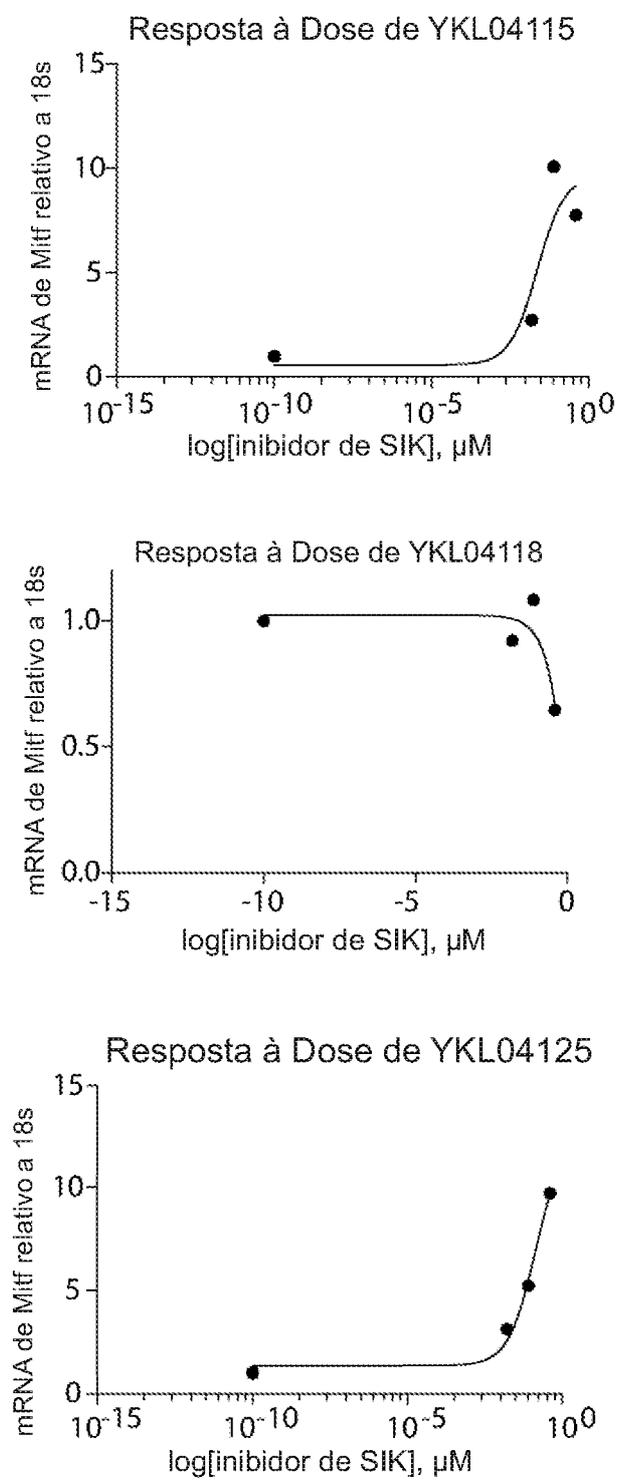


FIG. 9 (Continuação)

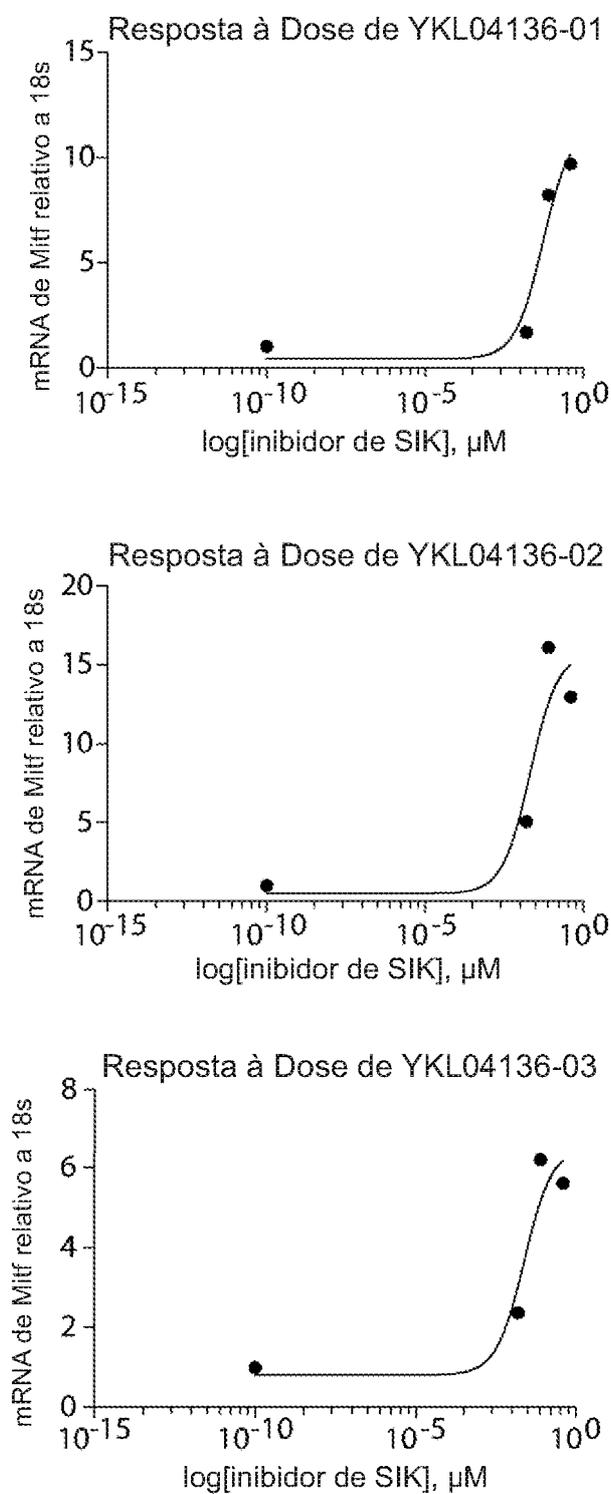


FIG. 9 (Continuação)

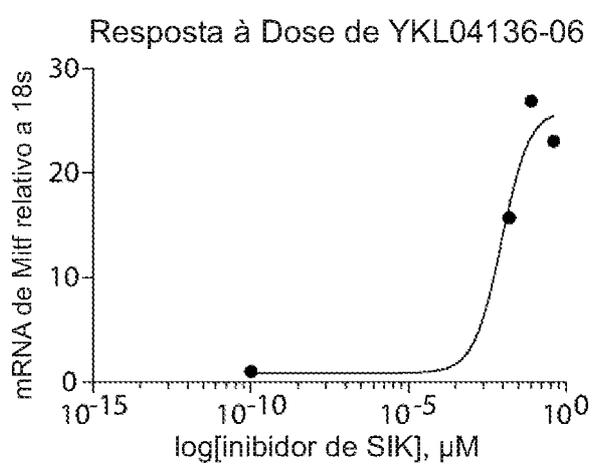
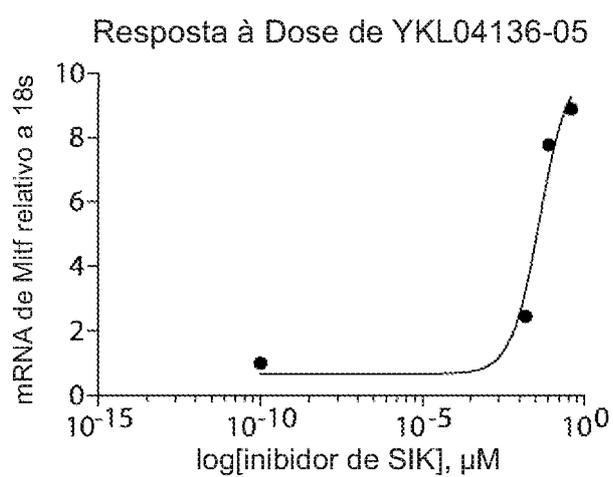
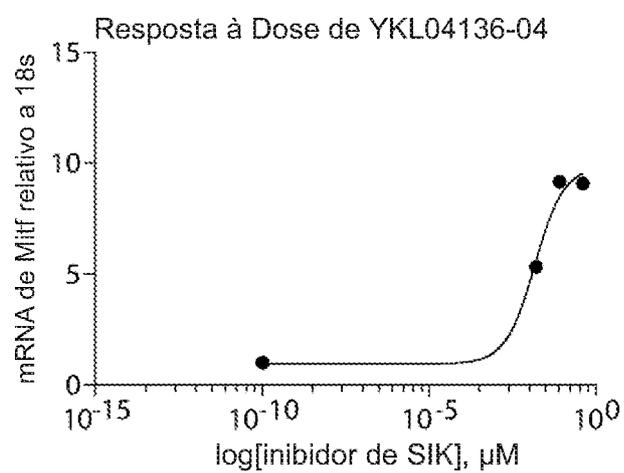


FIG. 9 (Continuação)

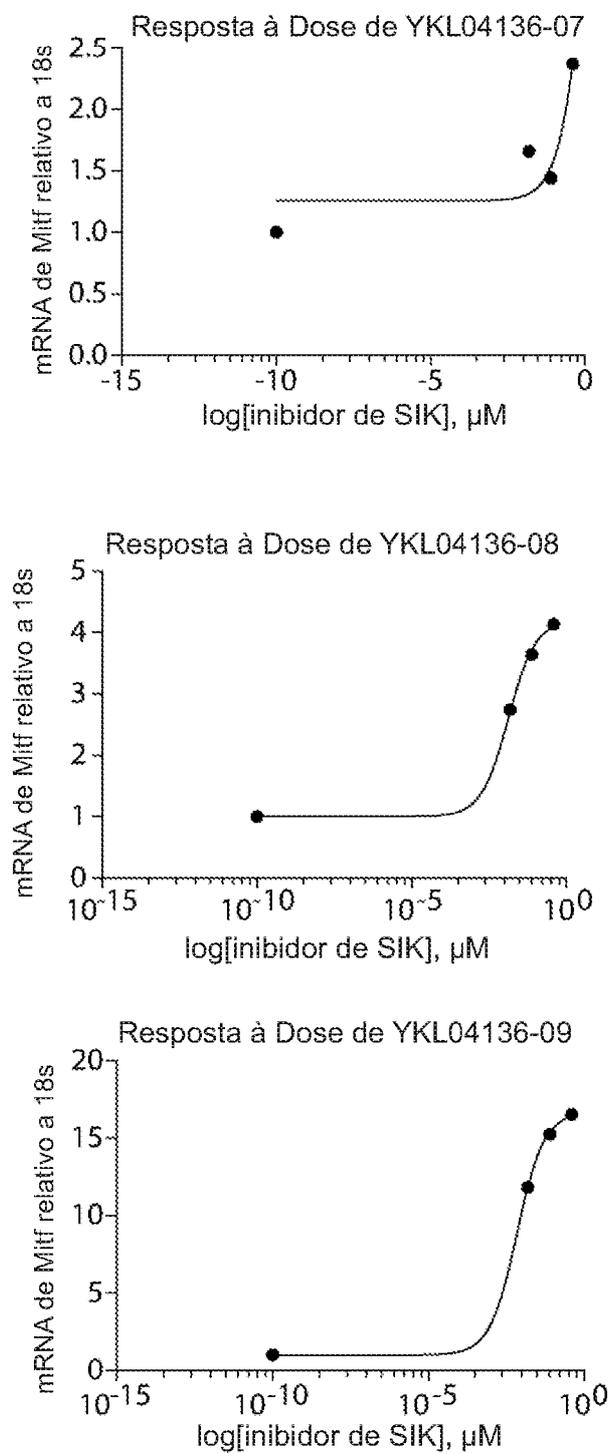


FIG. 9 (Continuação)

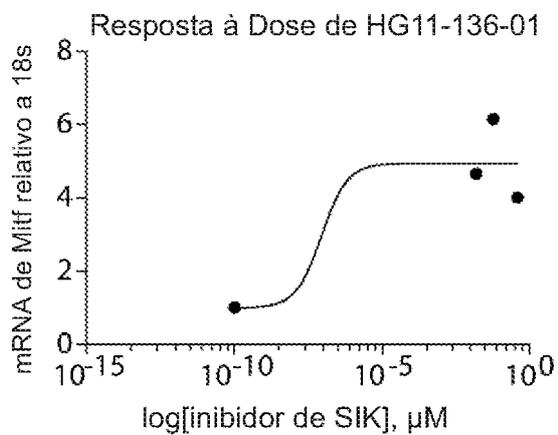
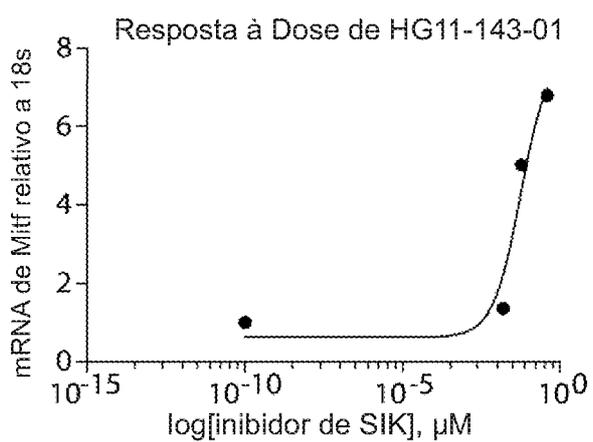
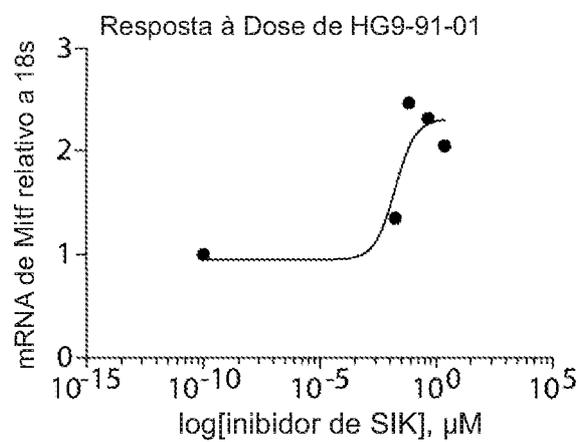


FIG. 9 (Continuação)

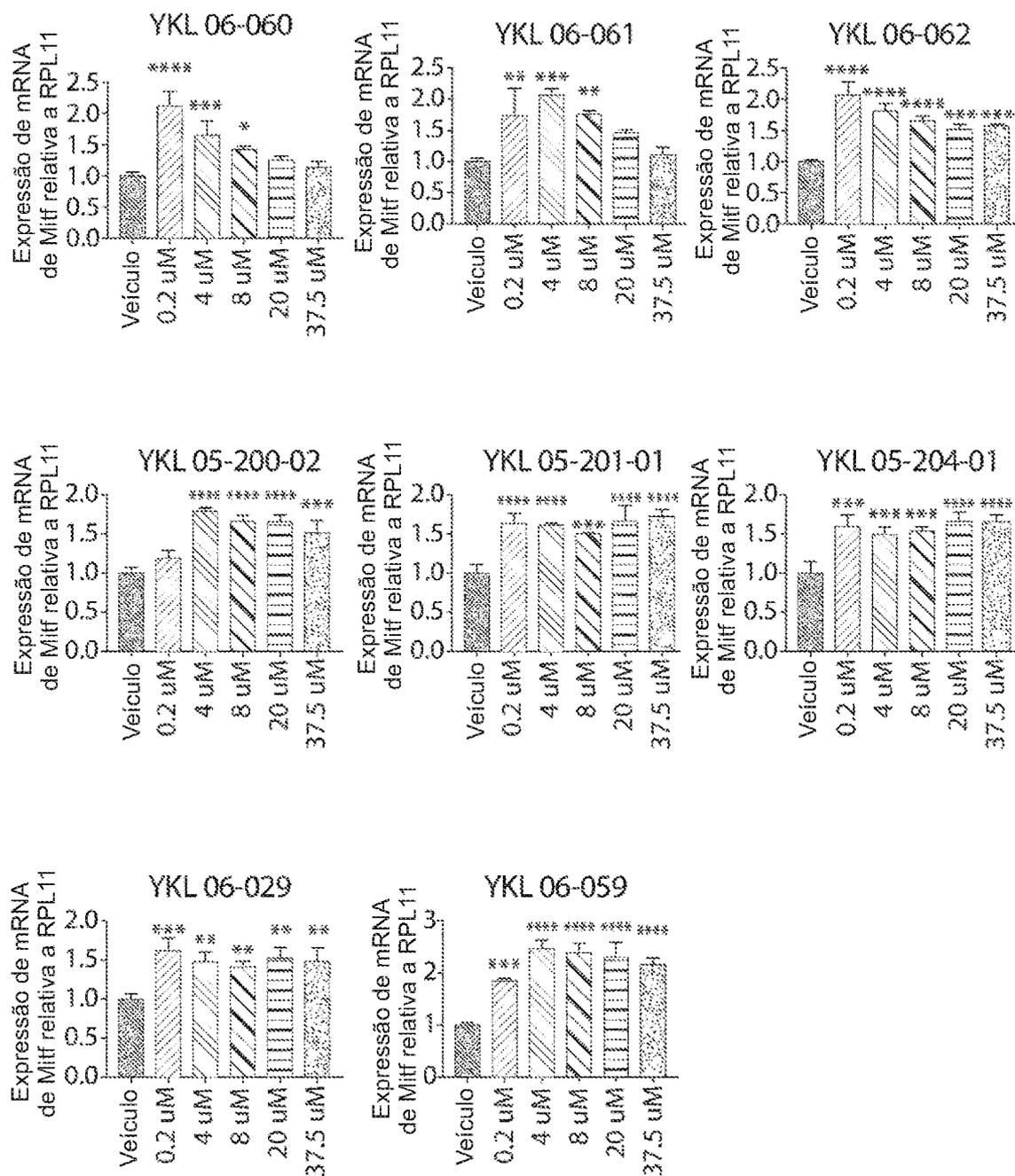


FIG. 9 (Continuação)



FIG. 10

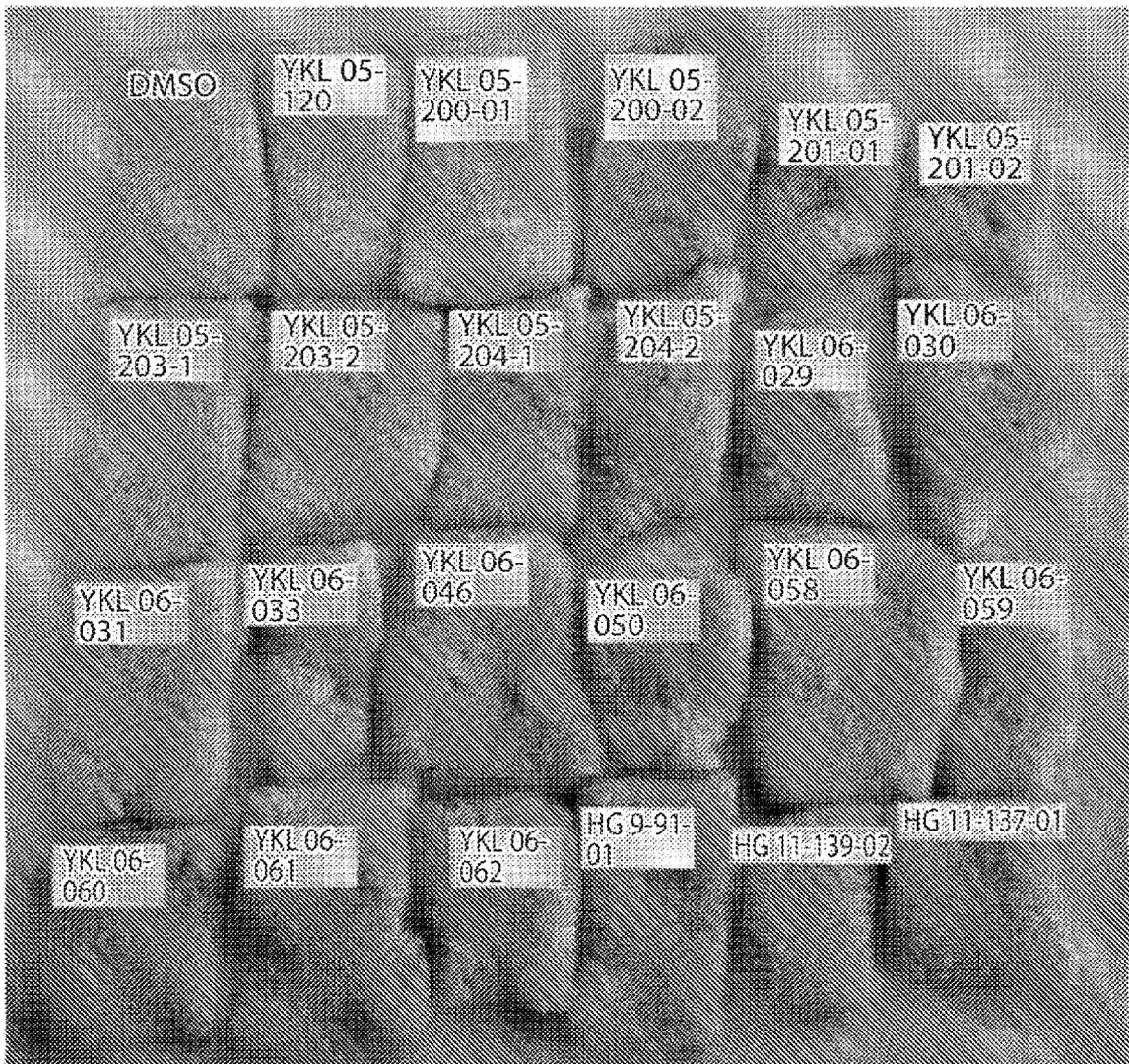


FIG. 11

Medição de colorimetria reflexiva de
escurecimento da pele humana

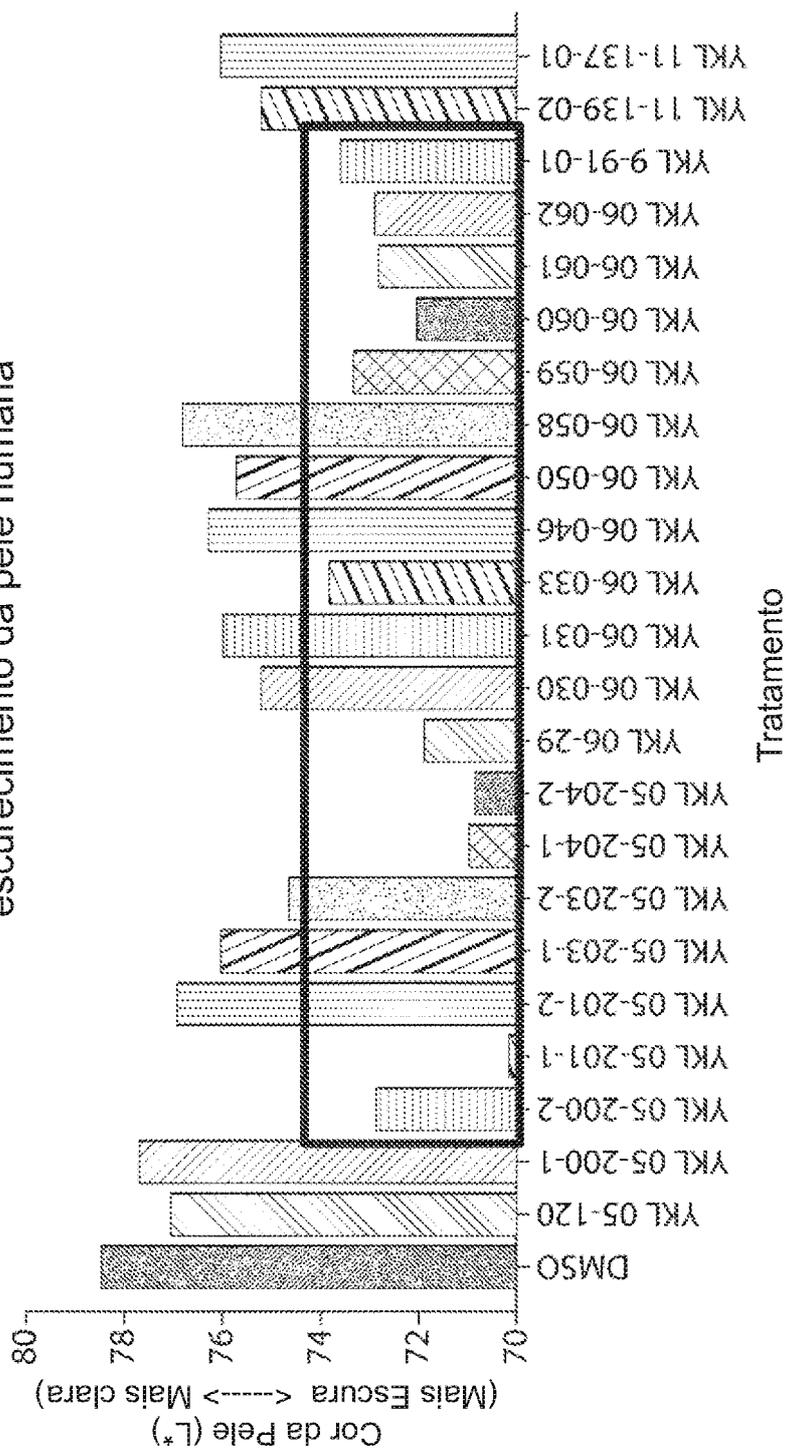
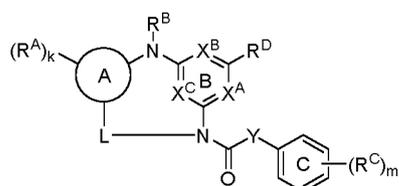


FIG. 12

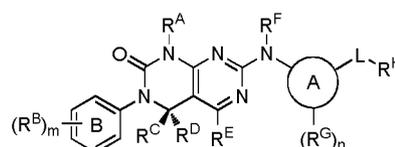
RESUMO

Patente de Invenção: "USOS DE PIRIMIDOPIRIMIDINONAS COMO INIBIDORES DE SIK".

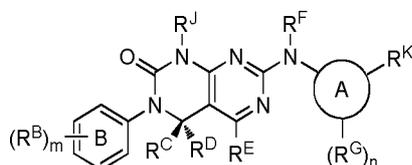
A presente invenção refere-se a métodos para aumentar a pigmentação da pele em um indivíduo em necessidade dos mesmos usando inibidores de cinase induzível por sal (SIK), tais como compostos macrocíclicos de Fórmula (I), compostos de ureia bicíclica de Fórmula (II), (III), e (IV), e compostos de Fórmula (V), (VI), (VI-A), ou (VII). São também fornecidos composições farmacêuticas, métodos, e usos que incluem ou envolvem um composto descrito aqui.



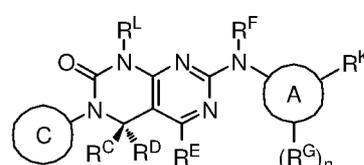
(I)



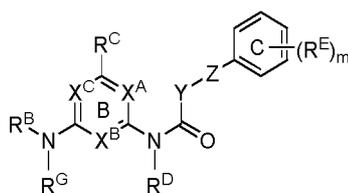
(II)



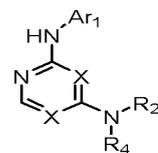
(III)



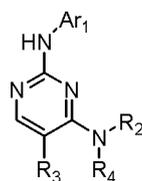
(IV)



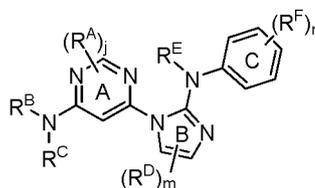
(V)



(VI)



(VI-A)



(VII)