



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

(21) BR 112020022068-0 A2



(22) Data do Depósito: 30/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) Título: INIBIDORES DE CD73

(51) Int. Cl.: A61K 31/662; C07F 9/6561; A61K 45/06; A61K 31/12; A61K 31/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2018 US 62/757,714; 10/12/2018 US 62/777,697; 26/02/2019 US 62/810,790; 27/09/2018 US 62/737,647; 30/04/2018 US 62/664,841.

(71) Depositante(es): ORIC PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): XIAOHUI DU; JOHN EKSTEROWICZ; VALERIA R. FANTIN; DAQING SUN; QIUPING YE; JARED MOORE; TATIANA ZAVOROTINSKAYA; BRIAN R. BLANK; YOSUP REW; KEJIA WU; LIUSHENG ZHU; JOHNNY PHAM; HIROYUKI KAWAI.

(86) Pedido PCT: PCT US2019030068 de 30/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/213174 de 07/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 28/10/2020

(57) Resumo: Aqui descritos são inibidores de CD73 e composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos. Os compostos e composições em questão são úteis para o tratamento de câncer, infecções e doenças neurodegenerativas.

INIBIDORES DE CD73**REFERÊNCIA CRUZADA**

[001] Esse pedido reivindica o benefício do Pedido U.S. Nº de Série 62/664.841 depositado em 30 de abril de 2018, Pedido U.S. Nº de Série 62/737.647 depositado em 27 de setembro de 2018, Pedido U.S. Nº de Série 62/757,714 depositado em 8 de novembro de 2018, Pedido U.S. Nº de Série 62/777.697 depositado em 10 de dezembro de 2018 e Pedido U.S. Nº de Série 62/810.790 depositado em 26 de fevereiro de 2019, que são incorporados nesse relatório descritivo por referência em sua totalidade.

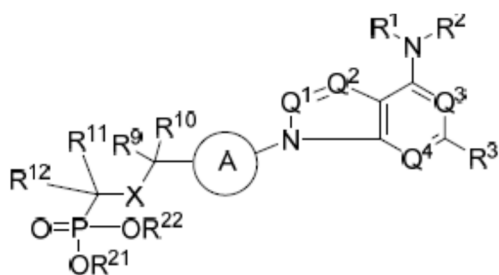
FUNDAMENTOS

[002] Existe uma necessidade na técnica por um tratamento eficaz de câncer, infecções e doenças neurodegenerativas.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

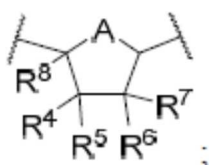
[003] São fornecidos nesse relatório descritivo compostos de Fórmulas (II) e (IV) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, estereoisômeros ou variantes isotópicas destes, e composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos. Os compostos e composições em questão são úteis como inibidores de CD73. Além disso, os compostos e composições em questão são úteis para o tratamento de cânceres, infecções e doenças neurodegenerativas.

[004] São fornecidos nesse relatório descritivo compostos que possuem a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica destes:

**Fórmula (II)**

em que:

Anel A é



Q^1 é N e Q^2 é CW ou Q^1 é N e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -S- ou -O-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆

alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando

factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil,

cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil ou C_2 - C_6 alquinil;

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6

alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando

-OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, -S(=O)₂-, -NR¹⁷-, ou -C(R¹⁸)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil,

alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

R^{11} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d,

-S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil;

R¹⁷ é hidrogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹⁸ é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que

cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[006] Também são reveladas nesse relatório descritivo composições farmacêuticas que compreendem um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[007] Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de inibição de CD73 que compreendem o contato de CD73 com um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste.

[008] Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de tratamento de câncer em um indivíduo, que compreendem a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste ou a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica que compreende um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal

farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[009] Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de tratamento de uma infecção em um indivíduo, que compreendem a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste ou a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica que compreende um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[010] Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de tratamento de uma doença neurodegenerativa em um indivíduo, que compreendem a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste ou a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica que compreende um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[011] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados nesse relatório descritivo são aqui incorporados por referência para as finalidades específicas identificadas nesse relatório descritivo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[012] CD73 é uma proteína da superfície celular ancorada à glicosilfosfatidilinositol (GPI) que catalisa a hidrólise de AMP em adenosina, e funciona coordenada com CD39, que converte ATP em AMP. A adenosina resultante funciona como uma molécula de sinalização que ativa os receptores P1 expressos na superfície celular em muitos tecidos diferentes. Quatro receptores P1 ou de adenosina acoplados à proteína G foram clonados e designados como A1, A2A, A2B e A3. Adenosina tem impacto sobre uma ampla gama de processos fisiológicos, incluindo função neural, perfusão vascular e respostas imunes. Ao fazê-lo, esse metabólito regula funções do sistema nervoso central (SNC), cardiovascular e imune, para citar alguns.

[013] Evidências crescentes sugerem que interações entre células tumorais e seu microambiente são essenciais para a tumorigênese. A via de sinalização purinérgica, na qual CD73 desempenha um papel crucial, surgiu como um participante importante na progressão do câncer. Ficou claro nos últimos anos que a adenosina é uma das moléculas regulatórias imunossupressoras mais importantes no microambiente tumoral, e contribui para o escape imune e progressão tumoral.

[014] CD73 é uma molécula de proteína crucial no desenvolvimento do câncer. Foi verificado que CD73 está superexpressa em muitas linhagens de células de câncer e tipos de tumor incluindo, por exemplo, câncer de mama, câncer cólon-retal, câncer ovariano, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, e cânceres associados com prognóstico ruim.

[015] A expressão de CD73 em tumores é regulada por diversos mecanismos. A expressão de CD73 é regulada

negativamente pelo receptor de estrogênio (ER) no câncer de mama. Dessa forma, CD73 é altamente expressa em pacientes com câncer de mama ER-negativo. Também foi demonstrado que o fator induzível por hipóxia-1 α (HIF-1 α) regula a transcrição de CD73. Adicionalmente, fatores inflamatórios como, por exemplo, IFN- γ , afetam os níveis de CD73. A expressão de CD73 também é regulada epigeneticamente pela metilação de ilha de CpG em linhagens de células e amostras clínicas tumorais.

[016] Além de ser um biomarcador prognóstico em pacientes com câncer, também foi constatado que a superexpressão de CD73 está ligada funcionalmente à resistência à terapia. Níveis elevados de CD73 foram ligados inicialmente à resistência a diversos agentes quimioterápicos, incluindo vincristina e doxorrubicina.

[017] Também foi demonstrado que CD73 está envolvida na imunorresistência à terapia. Essa ectonucleotidase participa no processo de escape imune do tumor por inibição da ativação, expansão clonal e orientação de células T tumor-específicas (em particular, células T *helper* e células T citotóxicas); interferência com a morte da célula tumoral por linfócitos T efetores citolíticos; condução, por meio da geração pericelular de adenosina, das capacidades supressivas de células Treg e Th17; aumento da conversão de macrófagos do tipo 1 into macrófagos promotores de tumor do tipo 2; e promoção do acúmulo de MDSCs.

[018] Inibidores moleculares pequenos e anticorpos monoclonais que visam CD73 demonstraram atividade antitumoral em diversos modelos de tumor em camundongos imunocompetentes, mas não em imunodeficientes. No geral,

esses estudos sugerem que a atividade da terapia anti-CD73 depende de sua habilidade para provocar respostas imunes *in vivo*.

[019] Anticorpos que bloqueiam PD-1, PD-L1 e CTLA-4 demonstraram resposta objetiva impressionante em pacientes com câncer. Dados recentes demonstram que mAb anti-CD73 aumenta significativamente a atividade de mAbs tanto anti-CTLA-4 quanto anti-PD-1 em vários modelos de tumor em camundongos. Além do bloqueio do ponto de verificação imunológico, a produção de adenosina mediada por CD73 poderia contribuir para a resistência às modalidades adicionais de imunoterapia, incluindo CAR-células T e vacinas contra câncer.

[020] A interferência com a atividade de CD73 representa uma estratégia para ressensibilizar tumores à terapia. Com base na ligação entre CD73 e resistência à terapia, a combinação de tratamento anti-CD73 com quimioterapia ou imunoterapia é uma abordagem eficaz para aumentar sua atividade em pacientes com câncer com níveis elevados de CD73. Em alguns casos, a expressão de CD73 serve como um biomarcador para identificar pacientes que poderiam se beneficiar da terapia anti-CD73 combinada.

[021] Em alguns casos, o par CD39/CD73 transforma a célula pró-inflamatória atividade dirigida por ATP em direção a um estado antiinflamatório mediado por adenosina. Vários estudos demonstraram alterações na atividade do eixo CD39/CD73 durante infecções induzidas por diversos microorganismos. Um aumento na expressão de CD73 também foi observado no cérebro de camundongos infectados com *Toxoplasma gondii*, que promove o ciclo de vida do parasita

por meio da produção de adenosina. Dessa forma, o bloqueio farmacológico de CD73 é uma abordagem terapêutica promissora para tratar toxoplasmose humana.

[022] A expressão e atividade aumentadas CD39 e CD73 foram observadas em células endoteliais infectadas com citomegalovírus (CMV). O aumento na produção local de adenosina, associado à supra-regulação de ectonucleotidases, gera um microambiente imunossupressor e antitrombótico, o que facilita a entrada viral nas células-alvo.

[023] Em alguns casos, os inibidores de CD73, por condução de uma diminuição na produção de adenosina, possuem aplicações como agentes antivirais. A expressão/atividade elevada de CD39 e CD73 em linfócitos de indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) indica um papel para as ectonucleotidases na disfunção imune associada a essa doença. Na verdade, uma proporção aumentada de Tregs que expressam CD39, bem como uma correlação positiva entre a expressão de CD39 em Tregs e progressão da doença, foi observada em diferentes coortes de pacientes infectados pelo HIV. Também foi demonstrado que pacientes HIV-positivos tinham um número maior de Treg CD39+, e que suas Teff exibiam uma sensibilidade *in vitro* aumentada ao efeito imunossupressor da adenosina, que foi relacionado à expressão elevada de receptores imunossupressores A2A.

[024] No sistema nervoso central, a adenosina desempenha um papel crucial no controle de uma diversidade de funções neurais. Por meio da ativação de receptores P1, a adenosina está envolvida em diversos processos fisiológicos e patológicos como, por exemplo, regulação do sono, estado e atividade de excitação geral, excitabilidade neuronal local

e acoplamento do fluxo sangüíneo cerebral à demanda de energia. Em alguns casos, a manipulação da produção de adenosina por meio de inibidores de CD73 é útil para o tratamento de doenças neurodegenerativas como, por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington, e distúrbios psiquiátricos como, por exemplo, esquizofrenia e autismo.

[025] Como usadas nesse relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas no singular “um”, “uma”, “o” e “a” incluem referentes no plural, salvo quando o contexto determinar claramente em contrário. Dessa forma, por exemplo, referência a “um agente” inclui vários desses agentes, e referência à “célula” inclui referência a uma ou mais células (ou a diversas células) e equivalentes destes conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e assim por diante. Quando faixas são usadas nesse relatório descritivo para propriedades físicas, por exemplo, peso molecular, ou propriedades químicas, por exemplo, fórmulas químicas, todas as combinações e subcombinações de faixas e modalidades específicas destas visam ser incluídas. O termo “cerca de”, quando se refere a um número ou a uma faixa numérica, significa que o número ou faixa numérica citada é uma aproximação dentro da variabilidade experimental (ou dentro do erro estatístico experimental) e, dessa forma, o número ou faixa numérica, em alguns casos, irá variar entre 1% e 15% do número ou faixa numérica estabelecida. O termo “que compreende” (e termos relacionados como, por exemplo, “compreendem” ou “compreende” ou “que possui” ou “que inclui”) não visa excluir que, em algumas outras modalidades, por exemplo, uma modalidade de qualquer composição de

matéria, composição, método ou processo, ou semelhantes, descritas nesse relatório descritivo, “consistem” ou “consistem basicamente” nas características descritas.

[026] Como usados no relatório descritivo e reivindicações em anexo, salvo especificação em contrário, os seguintes termos possuem os significados indicados abaixo.

[027] “Alquil” se refere a um monorradical hidrocarboneto saturado de cadeia linear opcionalmente substituído, ou de cadeia ramificada opcionalmente substituído, que possui de um até cerca de dez átomos de carbono, ou de um até seis átomos de carbono. Exemplos incluem, sem limitação, metil, etil, n-propil, isopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, n-butil, isobutil, sec-butil, t-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, terc-amil e hexil, e grupos alquil mais longos, por exemplo, heptil, octil e semelhantes. Sempre que aparecer nesse relatório descritivo, uma faixa numérica como, por exemplo, “C₁-C₆ alquil”, significa que o grupo alquil consiste em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição também englobe a ocorrência do termo “alquil” na qual nenhuma faixa numérica é designada. Em algumas modalidades, o alquil é um C₁-C₁₀ alquil, um C₁-C₉ alquil, um C₁-C₈ alquil, um C₁-C₇ alquil, um C₁-C₆ alquil, um C₁-C₅ alquil, um C₁-C₄ alquil, um C₁-C₃ alquil,

um C₁-C₂ alquil ou um C₁ alquil. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, o alquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, o alquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o alquil é opcionalmente substituído com halogênio.

[028] “Alquenil” se refere a um monorradical hidrocarboneto de cadeia linear opcionalmente substituído, ou de cadeia ramificada opcionalmente substituído que possui uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e que possui de dois até cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente, dois até cerca de seis átomos de carbono. O grupo pode estar na conformação *cis* ou *trans* em torno da ligação (ou ligações) dupla, e deve ser subentendido que inclui ambos os isômeros. Exemplos incluem, sem limitação, etenil (-CH=CH₂), 1-propenil (-CH₂CH=CH₂), isopropenil [-C(CH₃)=CH₂], butenil, 1,3-butadienil e semelhantes. Sempre que aparecer nesse relatório descritivo, uma faixa numérica como, por exemplo, “C₂-C₆ alquenil”, significa que o grupo alquenil pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição também englobe a ocorrência do termo “alquenil” na qual nenhuma faixa numérica é designada. Em algumas modalidades, o alquenil é um C₂-C₁₀ alquenil, um C₂-C₉ alquenil, um C₂-C₈ alquenil, um C₂-C₇

alquenil, um C₂-C₆ alquenil, um C₂-C₅ alquenil, um C₂-C₄ alquenil, um C₂-C₃ alquenil, ou um C₂ alquenil. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquenil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um alquenil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um alquenil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o alquenil é opcionalmente substituído com halogênio.

[029] “Alquinil” se refere a um monorradical hidrocarboneto de cadeia linear opcionalmente substituído ou de cadeia ramificada opcionalmente substituído que possui uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e que possui de dois até cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente de dois até cerca de seis átomos de carbono. Exemplos incluem, sem limitação, etinil, 2-propinil, 2-butinil, 1,3-butadiinil e semelhantes. Sempre que aparecer nesse relatório descritivo, uma faixa numérica como, por exemplo, “C₂-C₆ alquinil”, significa que o grupo alquinil pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição também englobe a ocorrência do termo “alquinil” na qual nenhuma faixa numérica é designada. Em algumas modalidades, o alquinil é um C₂-C₁₀ alquinil, um C₂-C₉ alquinil, um C₂-C₈ alquinil, um C₂-C₇ alquinil, um C₂-C₆ alquinil, um C₂-C₅ alquinil, um C₂-C₄

alquinil, um C₂-C₃ alquinil, ou um C₂ alquinil. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquinil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um alquinil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um alquinil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o alquinil é opcionalmente substituído com halogênio.

[030] "Alquilenos" se refere a um hidrocarboneto divalente de cadeia linear ou ramificada. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquilenos pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um alquilenos é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um alquilenos é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o alquilenos é opcionalmente substituído com halogênio.

[031] "Alcóxi" se refere a um radical da fórmula -OR_a, em que R_a é um radical alquil como definido. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alcóxi pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino,

nitrila, nitro, hidroxil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um alcóxi é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um alcóxi é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o alcóxi é opcionalmente substituído com halogênio.

[032] "Aril" se refere a um radical derivado de um sistema de anel hidrocarboneto que compreende hidrogênio, 6 a 30 átomos de carbono e pelo menos um anel aromático. O radical aril pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos (quando fundido com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil, o aril é ligado por meio de um átomo do anel aromático) ou em ponte. Em algumas modalidades, o aril é um aril de 6 a 10 membros. Em algumas modalidades, o aril é um aril de 6 membros. Radicais aril incluem, sem limitação, radicais aril derivados dos sistemas de anel hidrocarboneto de antrileno, naftileno, fenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indene, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenos, pireno e trifenileno. Em algumas modalidades, o aril é fenil. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um aril pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um aril é opcionalmente

substituído com halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um aril é opcionalmente substituído com halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o aril é opcionalmente substituído com halogênio.

[033] "Cicloalquil" se refere a um anel carbocíclico, monocíclico ou policíclico, parcialmente ou totalmente saturado, estável, que pode incluir sistemas de anel fundidos (quando fundido com um aril ou um anel heteroaril, o cicloalquil é ligado por meio de um átomo de anel não aromático) ou em ponte. Cicloalquis representativos incluem, sem limitação, cicloalquis que possuem de três a quinze átomos de carbono (C₃-C₁₅ cicloalquil), de três a dez átomos de carbono (C₃-C₁₀ cicloalquil), de três a oito átomos de carbono (C₃-C₈ cicloalquil), de três a seis átomos de carbono (C₃-C₆ cicloalquil), de três a cinco átomos de carbono (C₃-C₅ cicloalquil), ou três a quatro átomos de carbono (C₃-C₄ cicloalquil). Em algumas modalidades, o cicloalquil é um cicloalquil de 3 a 6 membros. Em algumas modalidades, o cicloalquil é um cicloalquil de 5 a 6 membros. Cicloalquis monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil e ciclooctil. Cicloalquis policíclicos ou carbociclos incluem, por exemplo, adamantil, norbornil, decalinil, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, e biciclo[3.3.2]decano e 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanil. Cicloalquis parcialmente saturados incluem, por exemplo, ciclopentenil,

ciclohexenil, cicloheptenil e ciclooctenil. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um cicloalquil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um cicloalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um cicloalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o cicloalquil é opcionalmente substituído com halogênio.

[034] “Halo” ou “halogênio” se refere a bromo, cloro, flúor ou iodo. Em algumas modalidades, o halogênio é flúor ou cloro. Em algumas modalidades, halogênio é flúor.

[035] “Haloalquil” se refere a um radical alquil, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definidos acima, por exemplo, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, triclorometil, 2,2,2-trifluoretil, 1,2-difluoretil, 3-bromo-2-fluorpropil, 1,2-dibromoetil e semelhantes.

[036] “Heterocicloalquil” se refere a um radical em anel parcialmente ou totalmente saturado de 3 a 24 membros estável que compreende 2 a 23 átomos de carbono e de um até 8 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, o radical heterocicloalquil pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico,

que pode incluir sistemas de anel fundidos (quando fundido com um aril ou um anel heteroaril, o heterocicloalquil é ligado por meio de um átomo de anel não aromático) ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterocicloalquil podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Em algumas modalidades, o heterocicloalquil é um heterocicloalquil de 3 a 6 membros. Em algumas modalidades, o heterocicloalquil é um heterocicloalquil de 5 a 6 membros. Exemplos desses radicais heterocicloalquil incluem, sem limitação, aziridinil, azetidini, dioxolanil, tienil[1,3]ditianil, decahidroisoquinolil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, quinuclidinil, tiazolidinil, tetrahidrofuril, tritianil, tetrahidropiranil, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil, 1,1-dioxo-tiomorfolinil, 1,3-diidroisobenzofuran-1-il, 3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-1-il, metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il, e 2-oxo-1,3-dioxol-4-il. O termo "heterocicloalquil" também inclui todas as formas de anel dos carboidratos incluindo, sem limitação, os monossacarídeos, os dissacarídeos e os oligossacarídeos. Salvo observação em contrário, heterocicloalquis possuem de 2 a 10 carbonos no anel. Subentende-se que, quando se refere ao número de átomos de carbono em um heterocicloalquil, o número de átomos de carbono no heterocicloalquil não é o mesmo que o número total de átomos (incluindo os heteroátomos) que constituem

heterocicloalquil (ou seja, átomos do esqueleto do anel heterocicloalquil). Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um heterocicloalquil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um heterocicloalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um heterocicloalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o heterocicloalquil é opcionalmente substituído com halogênio.

[037] "Heteroalquil" se refere a um grupo alquil no qual um ou mais átomos do esqueleto do alquil são selecionados de um átomo diferente de carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio (por exemplo, -NH-, -N(alquil)-), enxofre, ou combinações destes. Um heteroalquil é anexado ao resto da molécula em um átomo de carbono do heteroalquil. Em um aspecto, um heteroalquil é um C₁-C₆ heteroalquil, no qual o heteroalquil é formado por 1 a 6 átomos de carbono e um ou mais átomos diferentes de carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio (por exemplo, -NH-, -N(alquil)-), enxofre, ou combinações destes, em que o heteroalquil é anexado ao resto da molécula em um átomo de carbono do heteroalquil. Exemplos desses heteroalquil são, por exemplo, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ ou -CH(CH₃)OCH₃. Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um heteroalquil é opcionalmente substituído, por exemplo, com oxo, halogênio,

amino, nitrila, nitro, hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um heteroalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um heteroalquil é opcionalmente substituído com oxo, halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o heteroalquil é opcionalmente substituído com halogênio.

[038] O termo “heteroaril” se refere a um radical de sistema de anel de 5 a 14 membros que compreende átomos de hidrogênio, um a treze átomos de carbono, um a seis heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre, e pelo menos um anel aromático. O radical heteroaril pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido (quando fundido com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil, o heteroaril é ligado por meio de um átomo do anel aromático) ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no heteroaril radical podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Em algumas modalidades, o heteroaril é um heteroaril de 5 a 10 membros. Em algumas modalidades, o heteroaril é um heteroaril de 5 a 6 membros. Exemplos incluem, sem limitação, azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzodioxolil, benzofuranil, benzooxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzo[b][1,4]dioxepinil, 1,4-benzodioxanil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil,

benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, furanil, furanonil, isotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, isoquinolil, indolizinil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, 1-oxidopiridinil, 1-oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinil, 1-oxidopiridazinil, 1-fenil-1H-pirrolil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tetrahydroquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, e tiofenil (ou seja, tienil). Salvo quando especificamente estabelecido em contrário no relatório descritivo, um heteroaril é opcionalmente substituído, por exemplo, com halogênio, amino, nitrila, nitro, hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, alcóxi, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril e semelhantes. Em algumas modalidades, um heteroaril é opcionalmente substituído com halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ ou -NO₂. Em algumas modalidades, um heteroaril é opcionalmente substituído com halogênio, metil, etil, -CN, -CF₃, -OH ou -OMe. Em algumas modalidades, o heteroaril é opcionalmente substituído com halogênio.

[039] O termo “hidroxialquil” se refere a um radical alquil, como definido acima, que é substituído por um ou mais -OH por exemplo, hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, hidroxibutil, hidroxipentil, dihidroximetil,

diidroxietil, diidroxipropil, diidroxibutil, diidroxipentil e semelhantes.

[040] "Oxo" se refere a =O.

[041] O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos nos quais o referido evento ou circunstância ocorre e casos nos quais ele não ocorre. Por exemplo, "alquil opcionalmente substituído" significa "alquil" ou "alquil substituído", como definido acima. Além disso, um grupo opcionalmente substituído pode ser não substituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), totalmente substituído (por exemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monossubstituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) ou substituído em um nível em qualquer posição entre totalmente substituído e monossubstituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ etc.). Será subentendido por aqueles habilitados na técnica com relação a qualquer grupo que contém um ou mais substituintes que esses grupos não visam introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição (por exemplo, alquil substituído inclui grupos cicloalquil opcionalmente substituídos que, por sua vez, são definidos como incluindo grupos alquil opcionalmente substituídos, potencialmente *ad infinitum*) que são estericamente impraticáveis e/ou sinteticamente não factíveis. Dessa forma, quaisquer substituintes descritos deve geralmente ser subentendido como tendo um peso molecular máximo de cerca de 1.000 dáltons e, mais tipicamente, até cerca de 500 dáltons.

[042] Os termos "inibir", "bloquear", "suprimir", e variantes gramaticais destes, são usados de forma intercambiável nesse relatório descritivo e se referem a

qualquer diminuição estatisticamente significativa na atividade biológica, incluindo o bloqueio total da atividade. Em algumas modalidades, "inibição" se refere a uma diminuição de cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 100% na atividade biológica. Conseqüentemente, quando os termos "inibição" ou "supressão" são aplicados para descrever, por exemplo, um efeito sobre a atividade enzimática de CD73, o termo se refere à habilidade de um composto revelado nesse relatório descritivo para diminuir estatisticamente significativamente a atividade de 5'-nucleotidase de CD73 (catabolismo da hidrólise de monofosfato de adenosina, AMP, em adenosina), em relação à atividade de 5'-nucleotidase mediada por CD73 em uma célula não tratada (controle). Em alguns casos, a célula que expressa CD73 é uma célula ou linhagem de célula de ocorrência natural (por exemplo, uma célula de câncer) ou é produzida recombinantemente por introdução de um ácido nucleico que codifica CD73 em uma célula hospedeira. Em alguns aspectos, os compostos revelados nesse relatório descritivo diminuem estatisticamente significativamente a atividade de 5'-nucleotidase de uma forma solúvel de CD73 em um líquido biológico. Em um aspecto, o composto revelado nesse relatório descritivo inibe a atividade de 5'-nucleotidase mediada por CD73 por pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou cerca de 100%, como

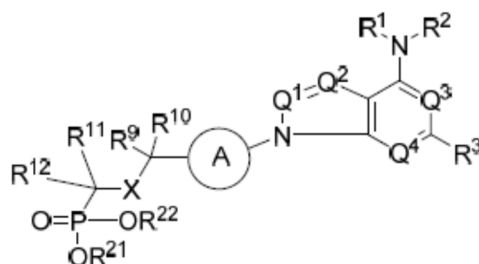
determinado, por exemplo, pelos métodos descritos nos Exemplos e/ou métodos conhecidos na técnica.

[043] Como usado nesse relatório descritivo, o termo “tratamento” ou “que trata” ou “atenuação” ou “melhora” são usados de forma intercambiável. Esses termos se referem a uma abordagem para obtenção de resultados benéficos ou desejados incluindo, sem limitação, benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. O termo “benefício terapêutico” significa erradicação ou melhora do distúrbio subjacente que está sendo tratado. Além disso, um benefício terapêutico é obtido com a erradicação ou melhora de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente, de tal modo que seja observada uma melhora no paciente, apesar de o paciente ainda sofrer do distúrbio subjacente. Para o benefício profilático, as composições, em algumas modalidades, são administradas a um paciente em risco de desenvolvimento de uma doença particular, ou a um paciente que relata um ou mais dos sintomas fisiológicos de uma doença, embora um diagnóstico dessa doença não tenha sido feito.

Compostos

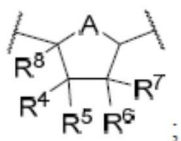
[044] São descritos nesse relatório descritivo compostos que são inibidores de CD73. Esses compostos, e composições que compreendem esses compostos, são úteis para o tratamento de câncer, infecções e doenças neurodegenerativas.

[045] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:

**Fórmula (I)**

em que:

Anel A é



Q^1 e Q^2 são independentemente N ou CW;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível)

halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-$

OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil;

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que

cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

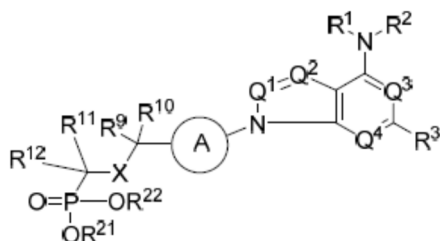
cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

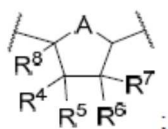
[046] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (I)

em que:

Anel A é



Q^1 e Q^2 são independentemente N ou CW;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril

é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$,

-NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -

$C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil), C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente

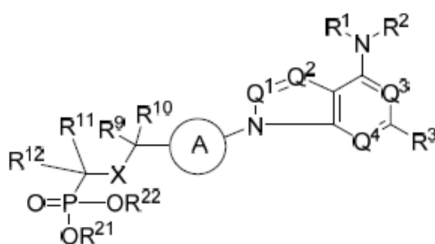
opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

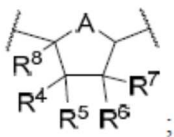
[047] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (I)

em que:

Anel A é



Q^1 e Q^2 são independentemente N ou CW;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴,

-NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -

$C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil), C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente

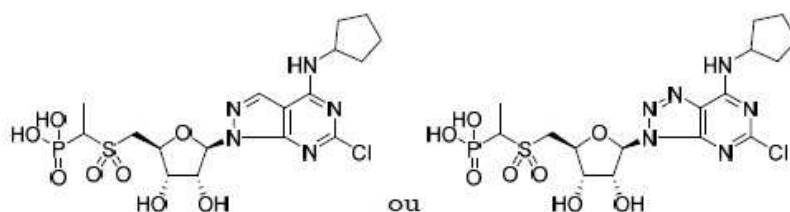
opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

desde que o composto não seja:



[048] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q¹ é N e Q² é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q¹ é CW e Q² é N. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q¹ é N e Q² é N. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (I), Q^1 é CW e Q^2 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q^1 é N e Q^2 é N ou Q^1 é N e Q^2 é CW.

[049] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q^3 é N e Q^4 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q^4 é N e Q^3 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), Q^3 é N e Q^4 é N.

[050] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada W é hidrogênio.

[051] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 hidroxialquil ou C_1 - C_6 heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}.

[052] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil,

cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio ou C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^3 é halogênio.

[053] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{3a} é independentemente halogênio, -OR^b, C_1 - C_6 alquil ou cicloalquil.

[054] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^1 é C_1 - C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^1 é C_1 - C_6 alquil, cicloalquil,

heterocicloalquil, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R¹ é cicloalquil ou C₁-C₆ alquil(cicloalquil); em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R¹ é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}.

[055] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

[056] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R² é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R² é hidrogênio. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (I), R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} .

[057] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{1b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[058] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^8 é hidrogênio.

[059] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^9 e R^{10} são hidrogênio.

[060] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), A é $-O-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), A é $-CH_2-$.

[061] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são hidrogênio.

[062] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OR^b$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^4 e R^7 são $-OH$.

[063] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$.

[064] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil,

cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil ou aril; em que cada alquil e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[065] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, ou -OC(=O)NR^cR^d. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)OR^b ou -OC(=O)OR^b.

[066] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} .

[067] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil.

Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21b} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{21b} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

[068] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{12} não é hidrogênio.

[069] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[070] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{12a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[071] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{12a} é independentemente $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[072] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente

substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é C_1 - C_6 alquil substituído com um R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} é C_1 - C_6 hidroxialquil.

[073] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente aril opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[074] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente $-S(=O)_2R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11a} é independentemente $-NR^{13}C(=O)R^{14}$.

[075] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11c} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11c} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[076] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar a cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

[077] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, -

$C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[078] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

[079] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{13a} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[080] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(I), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

[081] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{14a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{14a} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{14a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[082] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em

algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

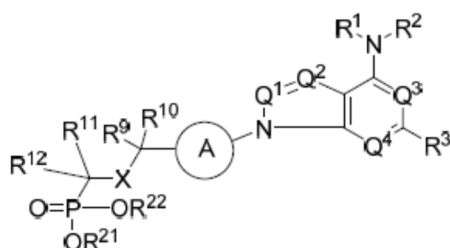
[083] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[084] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

[085] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15b} é independentemente halogênio, $-CN$, $-$

OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), cada R^{15b} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

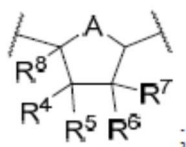
[086] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q¹ é N e Q² é CW ou Q¹ é N e Q² é N;

Q³ e Q⁴ são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q³ seja Q⁴ seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -S- ou -O-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil,

alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e

heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é

independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente

opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil;

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

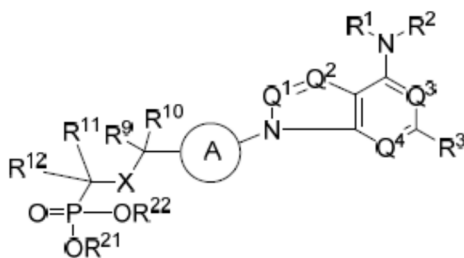
cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

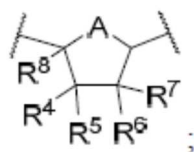
[087] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q^1 é N e Q^2 é CW ou Q^1 é N e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -S- ou -O-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆

alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -

OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com

um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(aril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heteroaril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(cicloalquil) ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil,

aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

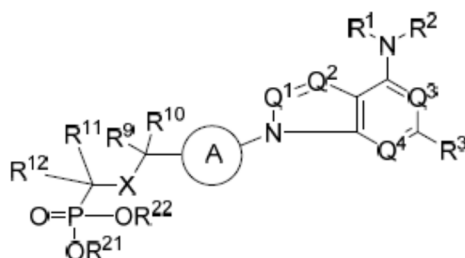
e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[088] Em algumas modalidades, é fornecido nesse

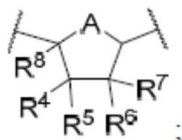
relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q^1 é N e Q^2 é CW ou Q^1 é N e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -S- ou -O-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-$

OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e

heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(aril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heteroaril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(cicloalquil) ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é

independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆

alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

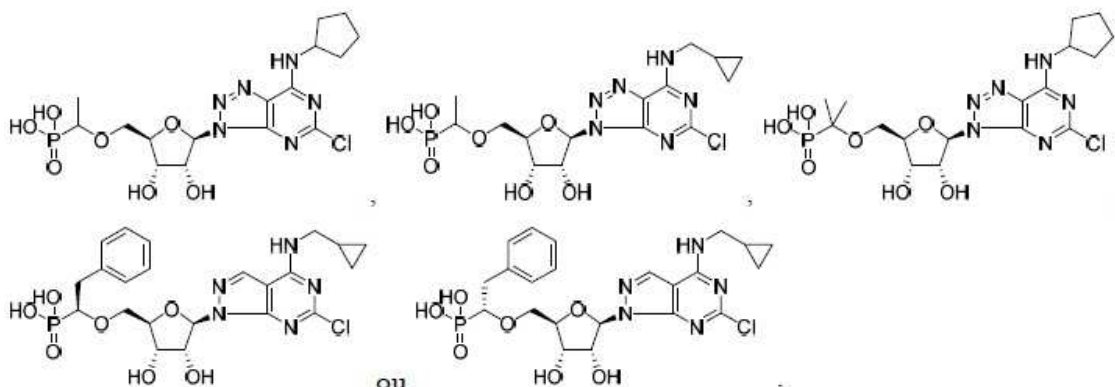
cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

e

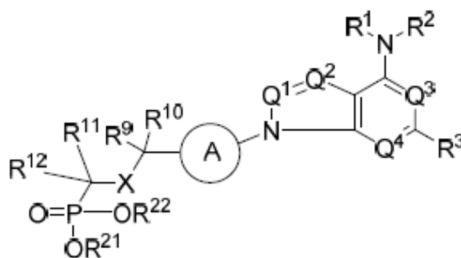
cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

desde que o composto não seja:



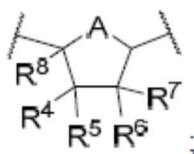
[089] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q^1 é N e Q^2 é CW ou Q^1 é N e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquil;

A é -O-;

X é -O-;

R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil,

C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ fluoralquil;

R³ é halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio ou -OR^b;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OR^b;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquil;

R⁸ é hidrogênio;

R⁹ e R¹⁰ são hidrogênio;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é

independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é

independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio ou C₁-C₂₀ alquil;

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

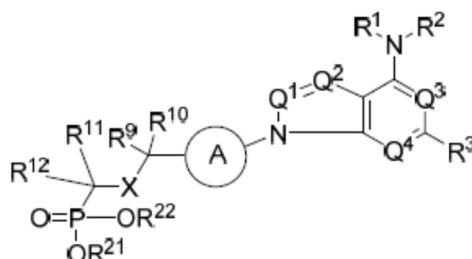
e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆

alquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

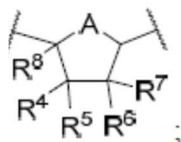
[090] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q¹ é N e Q² é CW ou Q¹ é N e Q² é N;

Q³ e Q⁴ são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q³ seja Q⁴ seja N;

cada W é hidrogênio;

A é -O-;

X é -O-;

R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, cicloalquil, C_1 - C_6 alquil(aril) ou C_1 - C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} ;

cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil;

R^3 é halogênio, $-OR^b$, C_2 - C_6 alquinil ou C_1 - C_6 hidroxialquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio ou $-OR^b$;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OR^b$;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquil;

R^8 é hidrogênio;

R^9 e R^{10} são hidrogênio;

R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_2 - C_6 alquinil, ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 hidroxialquil ou C_2 - C_6 alquinil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando

factível), halogênio, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$ ou C_1-C_6 hidroxialquil;

cada R^{13} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil ou cicloalquil; em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil;

cada R^{13a} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, cicloalquil, aril ou heteroaril;

R^{21} e R^{22} são hidrogênio;

cada R^a é independentemente C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

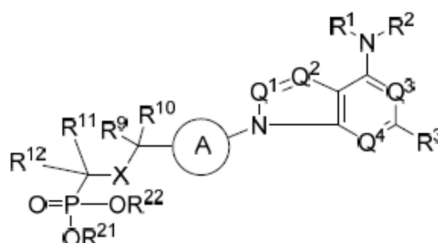
cada R^b é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;
e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de

nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

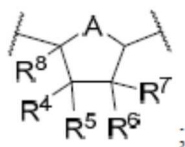
[091] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (II)

em que:

Anel A é



Q¹ é N e Q² é CW ou Q¹ é N e Q² é N;

Q³ e Q⁴ são N;

W é hidrogênio;

A é -O-;

X é -O-;

R¹ é cicloalquil ou C₁-C₆ alquil(cicloalquil);

R² hidrogênio;

R³ é halogênio ou C₁-C₆ hidroxialquil;

R⁴ e R⁷ são independentemente -OR^b;

R⁵ e R⁶ hidrogênio;

R⁸ é hidrogênio;

R⁹ e R¹⁰ são hidrogênio;

R¹¹ é C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ hidroxialquil; em que cada

alquil é independentemente opcionalmente substituído com um R^{11a} ;

R^{12} é C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 hidroxialquil;

cada R^{11a} é $-OR^{13}$ ou heteroaril;

R^{13} é C_1 - C_6 alquil;

R^{21} e R^{22} são hidrogênio;

cada R^a é independentemente C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio, $-OH$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio, $-OH$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio, $-OH$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[092] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N e Q^2 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N e Q^2 é N.

[093] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^3 é N e Q^4 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^4 é N e Q^3 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^3 é N e Q^4 é N.

[094] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N, Q^2 é CW, Q^3 é N, e Q^4 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N, Q^2 é CW, Q^3 é CW, e Q^4 é N. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(II), Q^1 é N, Q^2 é CW, Q^3 é N, e Q^4 é N. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N, Q^2 é N, Q^3 é N, e Q^4 é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N, Q^2 é N, Q^3 é CW, e Q^4 é N. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), Q^1 é N, Q^2 é N, Q^3 é N, e Q^4 é N.

[095] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada W é hidrogênio.

[096] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^3 é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^3 é halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 hidroxialquil ou C_1 - C_6 heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^3 é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^3 é halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^3 é halogênio

ou C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R³ é halogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R³ é halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R³ é halogênio, -OR^b, C₂-C₆ alquinil ou C₁-C₆ hidroxialquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R³ é halogênio ou C₁-C₆ hidroxialquil.

[097] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou cicloalquil. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio ou $-OR^b$.

[098] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é cicloalquil ou C_1-C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril) ou C_1-C_6

alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 é cicloalquil ou C_1 - C_6 alquil(cicloalquil).

[099] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil.

[100] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^2 é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente

substituído com um, dois ou três R^{1b} .

[101] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{1b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[102] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^8 é hidrogênio.

[103] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^9 e R^{10} são hidrogênio.

[104] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), X é $-O-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), X é $-S-$.

[105] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades

de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são hidrogênio.

[106] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OR^b$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^4 e R^7 são $-OH$.

[107] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$.

[108] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com

um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil ou aril; em que cada alquil e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[109] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, ou -OC(=O)NR^cR^d. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)OR^b ou -OC(=O)OR^b.

[110] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} .

[111] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21b} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{21b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[112] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil ou C_1-C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é C_1-C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} não é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquinil ou C_1-C_6 heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{12} é hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 hidroxialquil ou C_2-C_6 alquinil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} .

[113] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{12a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-$

$S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[114] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é C_1-C_6 alquil substituído com um R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é C_1-C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil,

C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil, ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R¹¹ é C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ hidroxialquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um R^{11a}.

[115] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(II), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente aril opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente $-S(=O)_2R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente $-NR^{13}C(=O)R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em

algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$ ou heteroaril.

[116] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil ou C_1-C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11c} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$ ou C_1-C_6 hidroxialquil.

[117] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar a cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto

para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

[118] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[119] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente

opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil ou cicloalquil; em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} .

[120] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um

composto de Fórmula (II), cada R^{13a} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, cicloalquil, aril ou heteroaril.

[121] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil.

[122] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{14a} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[123] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15} e R^{16} é

independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio ou C₁-C₆ alquil.

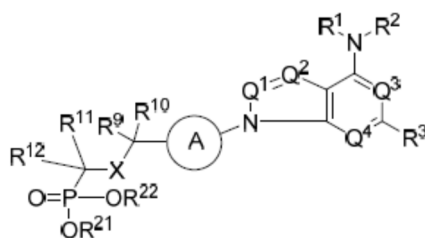
[124] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15a} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15a} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[125] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

[126] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

$C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15b} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{15b} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

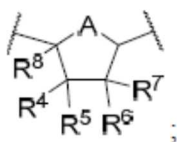
[127] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (III)

em que:

Anel A é



Q^1 é CW e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

A é $-O-$ ou $-CH_2-$;

X é $-O-$, $-S-$, ou $-S(=O)_2-$;

R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-

C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-

C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou

heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6

alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil;

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente

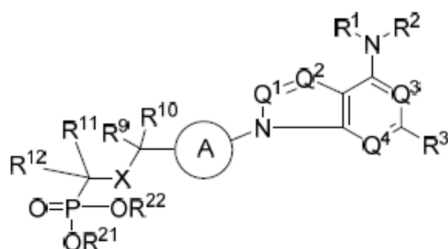
opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

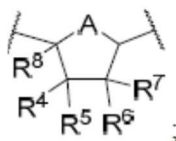
[128] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (III)

em que:

Anel A é



Q^1 é CW e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, ou -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -

OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e

heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é

independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆

alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

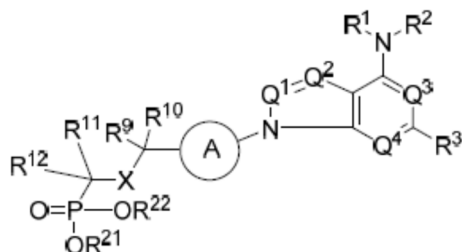
cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

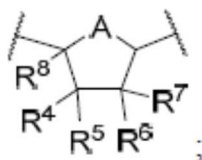
[129] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (III)

em que:

Anel A é



Q^1 é CW e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, ou -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de

nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, -

NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil,

alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil,

cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(aril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heteroaril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(cicloalquil) ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heterocicloalquil);

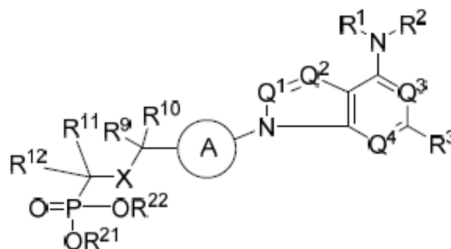
cada R^a é independentemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou

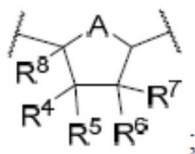
três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.



Fórmula (III)

em que:

Anel A é



Q¹ é CW e Q² é N;

Q³ e Q⁴ são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q³ seja Q⁴ seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, ou -S(=O)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

desde que um de R¹ ou R² não seja hidrogênio;

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆

alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ; desde que R^{11} não seja CF_3 ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} ;

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando

factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil,

cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil ou C_2 - C_6 alquinil;

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6

alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando

factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;
e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[130] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), Q³ é N e Q⁴ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), Q⁴ é N e Q³ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), Q³ é N e Q⁴ é N.

[131] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada W é hidrogênio.

[132] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R³ é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(III), R^3 é halogênio, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 hidroxialquil ou C_1-C_6 heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} .

[133] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^3 é halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^3 é halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^3 é halogênio ou C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^3 é halogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^3 não é hidrogênio.

[134] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um

composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{3a} é independentemente halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou cicloalquil.

[135] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^1 é cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril) ou C_1-C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril) ou C_1-C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹ é cicloalquil ou C₁-C₆ alquil(cicloalquil); em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹ é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}.

[136] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

[137] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R² é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R² é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹ e R² são

tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} .

[138] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{1b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[139] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^8 é hidrogênio.

[140] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^9 e R^{10} são hidrogênio.

[141] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), X é $-O-$ ou $-S-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), X é $-O-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), X é $-S-$.

[142] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), A é -O-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), A é -CH₂-.

[143] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

[144] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OR^b. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente halogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁴ e R⁷ são -OH.

[145] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são hidrogênio e R⁴ e R⁷ são -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são hidrogênio e R⁴ e R⁷ são independentemente halogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R⁵ e R⁶ são hidrogênio e R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio

ou -OH.

[146] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil ou aril; em que cada alquil e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[147] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, ou -OC(=O)NR^cR^d. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)OR^b ou -OC(=O)OR^b.

[148] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} .

[149] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21b} é independentemente oxo (quando factível),

halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21b} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{21b} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

[150] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹² não é hidrogênio.

[151] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -

OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{12a} é independentemente -OR¹³, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}.

[152] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

[153] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou

heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ; desde que R^{11} não seja CF_3 .

[154] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil ou aril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[155] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[156] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil ou aril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[157] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[158] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[159] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ; desde que R^{11} não seja CF_3 .

[160] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil ou aril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

[161] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{11a}.

[162] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é halogênio, -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil ou aril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

[163] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

[164] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}; desde que R¹¹ não seja CF₃.

[165] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

[166] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

[167] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou

três R^{11a}.

[168] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}; desde que R¹¹ não seja CF₃. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é C₁-C₆ alquil substituído com um R^{11a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ é C₁-C₆ hidroxialquil.

[169] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R¹¹ não é CF₃.

[170] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente -OR¹³, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada

cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente aril opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[171] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente $-S(=O)_2R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11a} é independentemente $-NR^{13}C(=O)R^{14}$.

[172] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11c} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11c} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[173] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar a cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto

para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

[174] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[175] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

[176] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13a} é independentemente halogênio, $-CN$,

-OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{13a} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[177] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil.

[178] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{14a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{14a} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{14a} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[179] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente

substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

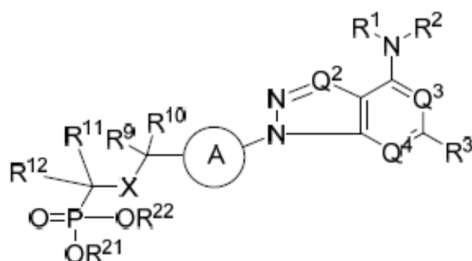
[180] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15a} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[181] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

[182] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(III), cada R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15b} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (III), cada R^{15b} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

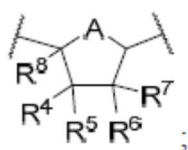
[183] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (IV), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (IV)

em que:

Anel A é



Q^2 é N ou CW;

Q^3 é N e Q^4 é CW;

ou Q^3 é CW e Q^4 é N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

A é $-O-$ ou $-CH_2-$;

X é $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{17}-$, ou $-C(R^{18})_2-$;

R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} ;

ou R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^8 é hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

R^{11} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} ;

R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-$

OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6

haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil;

R¹⁷ é hidrogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹⁸ é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

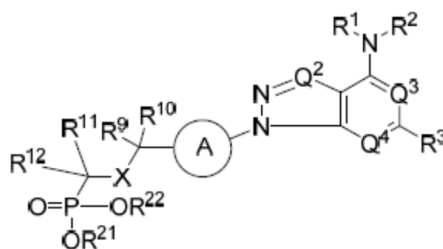
e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que

o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

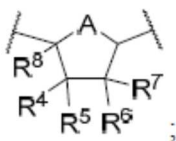
[184] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (IV), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (IV)

em que:

Anel A é



Q² é N ou CW;

Q³ é N e Q⁴ é CW;

ou Q³ é CW e Q⁴ é N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, -S(=O)₂-, -NR¹⁷-, ou -C(R¹⁸)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil,

C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível)

halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³,

C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a}, R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c};

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil,

C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a};

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R¹⁷ é hidrogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R¹⁸ é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -

$C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-OH$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[185] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é N.

[186] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q³ é N e Q⁴ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q⁴ é N e Q³ é CW.

[187] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é CW, Q³ é N, e Q⁴ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é CW, Q³ é CW, e Q⁴ é N. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é N, Q³ é N, e Q⁴ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), Q² é N, Q³ é CW, e Q⁴ é N.

[188] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada W é hidrogênio.

[189] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R³ é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R³ é halogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com

um, dois ou três R^{3a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio, $-\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio, $-\text{OR}^b$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^3 é halogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil.

[190] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$

alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou cicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio ou -OR^b.

[191] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R¹ é C₁-C₆ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R¹ é C₁-C₆ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R¹ é cicloalquil ou C₁-C₆ alquil(cicloalquil); em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R¹ é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(IV), R^1 é C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^1 é C_1 - C_6 alquil, cicloalquil, C_1 - C_6 alquil(aril) ou C_1 - C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^1 é cicloalquil ou C_1 - C_6 alquil(cicloalquil).

[192] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6

fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[193] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^2 é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} .

[194] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{1b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[195] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^8 é hidrogênio.

[196] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6

alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^9 e R^{10} são hidrogênio.

[197] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), A é -O-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), A é -CH₂-.

[198] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são hidrogênio.

[199] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OR^b. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^4 e R^7 são -OH.

[200] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são -OH. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou -OH.

Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou -OH.

[201] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), X é -O- ou -S(=O)₂-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), X é -O-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), X é -S(=O)₂-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), X é -NR¹⁷-. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), X é -C(R¹⁸)₂-.

[202] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{17} é hidrogênio, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{17} é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{17} é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{17} é hidrogênio.

[203] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{18} é

independentemente hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{18} é hidrogênio.

[204] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil ou aril; em que cada alquil e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_{20} alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[205] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b ou C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, ou -OC(=O)NR^cR^d. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21a} é independentemente -C(=O)OR^b ou -OC(=O)OR^b.

[206] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} .

[207] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21b} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{21b} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

[208] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é C₁-C₆ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} não é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IIV, R^{12} é hidrogênio, halogênio, -OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente

substituído com um, dois ou três R^{12a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 hidroxialquil ou C_2 - C_6 alquinil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{12} é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil ou C_1 - C_6 hidroxialquil.

[209] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[210] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[211] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{12a} é independentemente -OR¹³, -S(=O)₂R¹⁴, -

$\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três $\text{R}^{11\text{c}}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada $\text{R}^{12\text{a}}$ é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três $\text{R}^{11\text{c}}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada $\text{R}^{12\text{a}}$ é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três $\text{R}^{11\text{c}}$.

[212] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três $\text{R}^{11\text{a}}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou

heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2R^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil substituído com um R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil.

[213] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio, halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} não é hidrogênio.

[214] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril

é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_2-C_6 alquinil, ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} é C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 hidroxialquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um R^{11a} .

[215] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente

opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente aril opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente $-S(=O)_2R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente $-NR^{13}C(=O)R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (II), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$ ou heteroaril.

[216] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(IV), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil ou C_1-C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11c} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11c} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11c} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$ ou C_1-C_6 hidroxialquil.

[217] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar a cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

[218] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(IV), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[219] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil ou cicloalquil; em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois

ou três R^{13a} .

[220] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[221] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{13a} é independentemente $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, cicloalquil, aril ou heteroaril.

[222] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6

haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alquil.

[223] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{14a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{14a} é independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{14a} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[224] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R¹⁵

e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

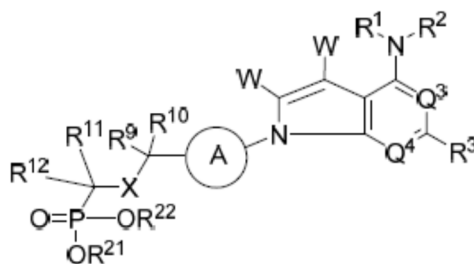
[225] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[226] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

[227] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15b} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou

heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (IV), cada R^{15b} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

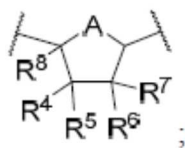
[228] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (V), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (V)

em que:

Anel A é



Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil;

A é -O-;

X é -O-, -S-, -S(=O)₂-, -NR¹⁷-, ou -C(R¹⁸)₂-;

R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois

ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b};

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R³ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a};

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆

alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, -

$S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil ou C_2-C_6 alquinil;

R^{17} é hidrogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil), C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(aril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heteroaril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(cicloalquil) ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil;

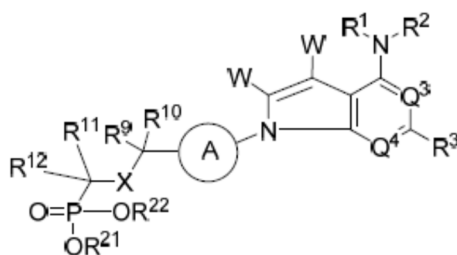
cada R^b é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou

três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

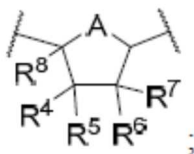
[229] Em algumas modalidades, é fornecido nesse relatório descritivo um composto que possui a estrutura de Fórmula (V), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (V)

em que:

Anel A é



Q³ e Q⁴ são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q³ seja Q⁴ seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -O-, -S-, -S(=O)₂-, -NR¹⁷-, ou -C(R¹⁸)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de

nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente

substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆

heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^{17} é hidrogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 fluoralquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6

alquil(heterocicloalquil);

cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[230] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), Q³ é N e Q⁴ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), Q⁴ é N e Q³ é CW. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), Q³ é N e Q⁴ é N.

[231] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆

alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada W é hidrogênio.

[232] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}.

[233] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio ou C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R³ é halogênio.

[234] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de

Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{3a} é independentemente halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou cicloalquil.

[235] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^1 é cicloalquil ou C_1-C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} . Em algumas modalidades de um

composto de Fórmula (V), R^1 é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} .

[236] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[237] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^2 é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} .

[238] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de

Fórmula (V), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 fluoralquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{1b} é independentemente halogênio ou C_1-C_6 alquil.

[239] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^8 é hidrogênio.

[240] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^9 e R^{10} são hidrogênio.

[241] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são hidrogênio.

[242] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$ ou C_1-C_6 alquil. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OR^b$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^4 e R^7 são $-OH$.

[243] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente halogênio ou $-OH$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^5 e R^6 são hidrogênio e R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio ou $-OH$.

[244] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), X é $-O-$ ou $-S(=O)_2-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), X é $-O-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), X é $-S(=O)_2-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), X é $-NR^{17}-$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), X é $-C(R^{18})_2-$.

[245] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{17} é hidrogênio, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{17} é hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{17} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em algumas

modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{17} é hidrogênio.

[246] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{18} é independentemente hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{18} é hidrogênio.

[247] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil ou aril; em que cada alquil e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[248] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula

(V), cada R^{21a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{21a} é independentemente $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{21a} é independentemente $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ou $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$.

[249] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} .

[250] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{21b} é independentemente halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{21b} é independentemente halogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil.

[251] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil,

cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil ou C_1 - C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é C_1 - C_6 alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é C_1 - C_6 hidroxialquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{12} não é hidrogênio.

[252] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[253] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{12a} é independentemente halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹⁴S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[254] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{12a} é independentemente -OR¹³, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[255] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é halogênio, $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil ou heteroaril; em que cada alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é C_1-C_6 alquil substituído com um R^{11a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{11} é C_1-C_6 hidroxialquil.

[256] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{14}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, cicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada cicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente aril opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

[257] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente $-S(=O)_2R^{14}$. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11a} é independentemente $-NR^{13}C(=O)R^{14}$.

[258] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11c} é

independentemente halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11c} é independentemente halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[259] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar a cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b}. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b}.

[260] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{11b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

[261] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a}. Em algumas modalidades

de um composto de Fórmula (V), cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

[262] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{13a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{13a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{13a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[263] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

[264] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-$

$C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{14a} é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil.

[265] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil; em que cada alquil, cicloalquil e heterocicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_6 haloalquil; em que cada alquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

[266] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15a} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil ou

heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15a} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[267] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} . Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

[268] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15b} é independentemente halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, cicloalquil ou heterocicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (V), cada R^{15b} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 haloalquil.

[269] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^a é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^a é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil ou cicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^a é independentemente C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6

haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil.

[270] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou cicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é independentemente hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), cada R^b é independentemente C₁-C₆ alquil.

[271] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um independentemente, hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um independentemente, hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil ou cicloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um independentemente,

hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um independentemente, hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um, hidrogênio. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são, cada um independentemente, C₁-C₆ alquil.

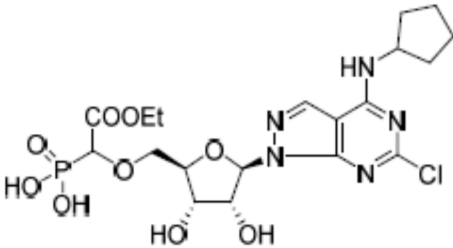
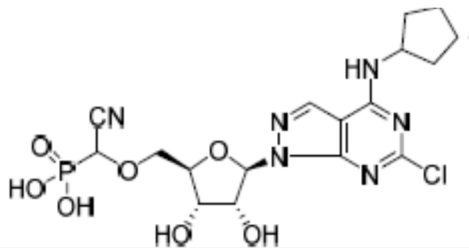
[272] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar a pirrolidina opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar a piperidina opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio ou C₁-C₆ alquil. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar a piperazina opcionalmente substituído com um, dois ou três halogênio ou C₁-C₆ alquil.

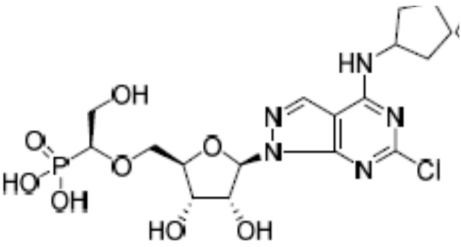
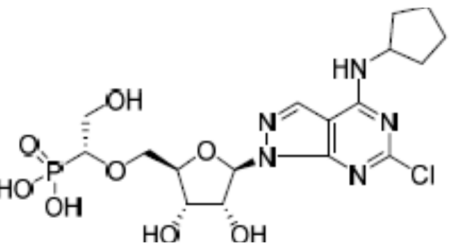
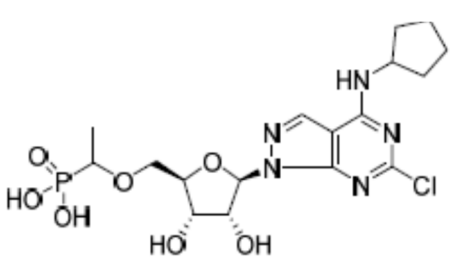
[273] Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as diversas variáveis é contemplada nesse relatório descritivo. Ao longo de todo o relatório descritivo, grupos

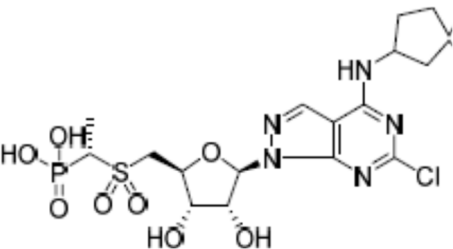
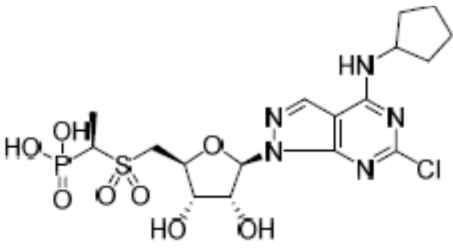
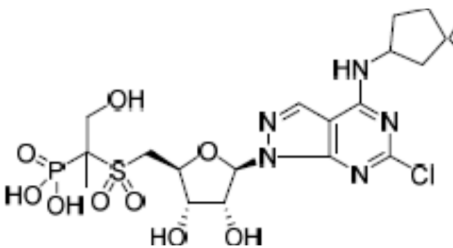
e seus substituintes São escolhidos por aqueles habilitados no campo para fornecer porções e compostos estáveis.

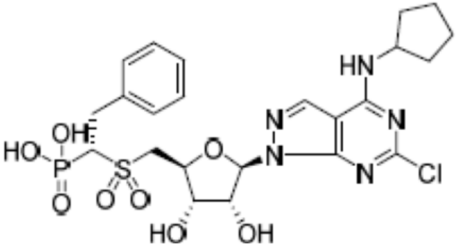
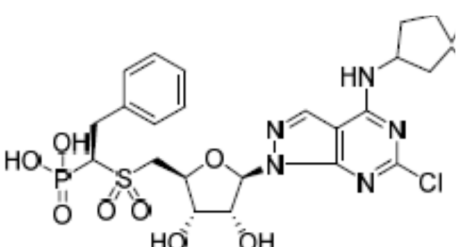
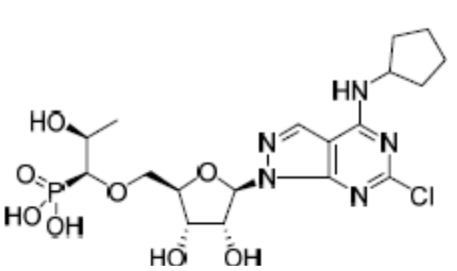
[274] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada da Tabela 1.

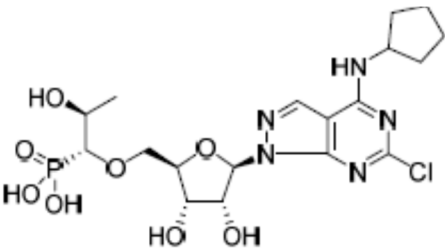
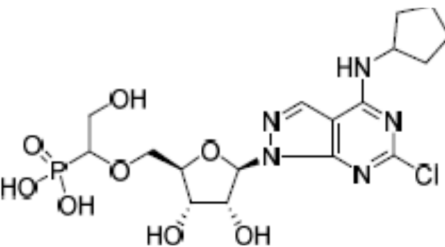
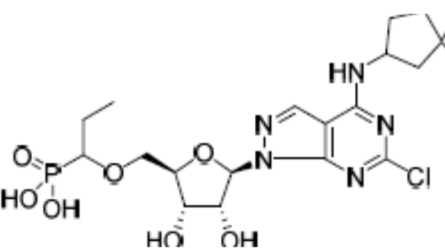
TABELA 1

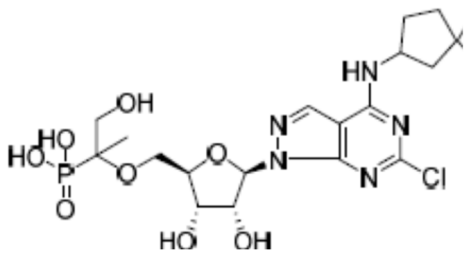
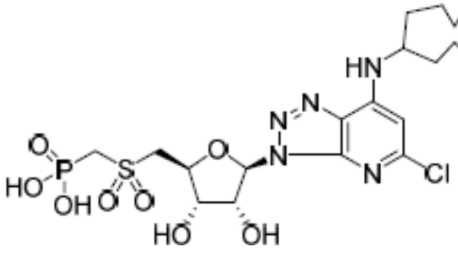
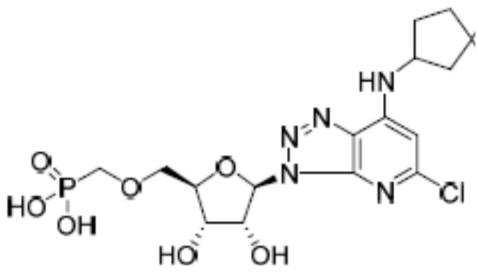
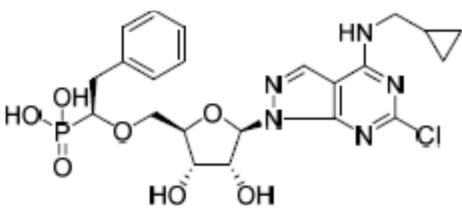
Ex	Estrutura	Nome
1		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-etóxi-2-oxoetil)fosfônico
2		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(ciano)metil)fosfônico

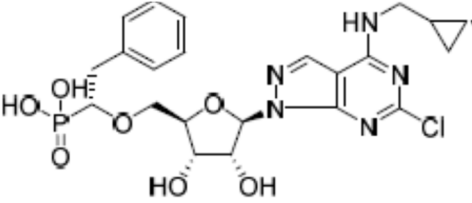
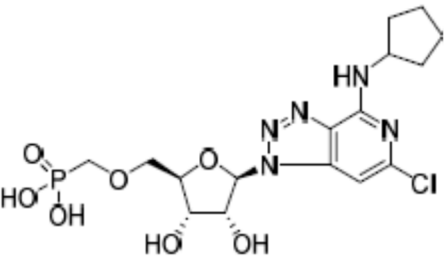
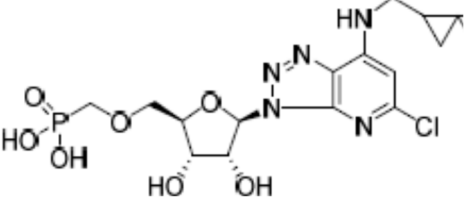
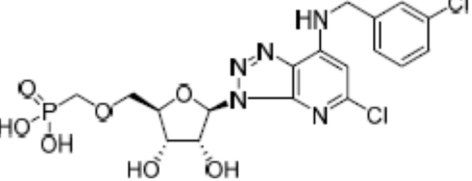
Ex	Estrutura	Nome
3		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
4		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
5		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
6		Ácido ((S)-1- ((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro- 4-(ciclopentilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metil)sulfonil)etil) fosfônico
7		Ácido ((R)-1- ((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro- 4-(ciclopentilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metil)sulfonil)etil) fosfônico
8		Ácido (2-((((2S,3S,4R,5R)-5- (6-cloro-4- (ciclopentilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metil)sulfonil)-1- hidroxipropan-2-il)fosfônico

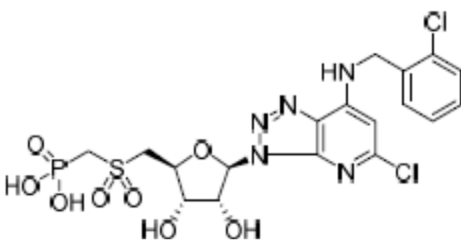
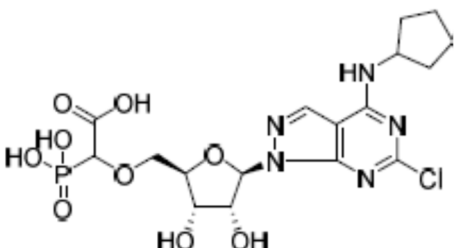
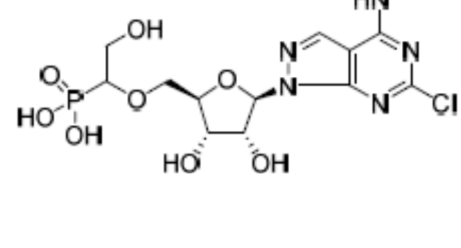
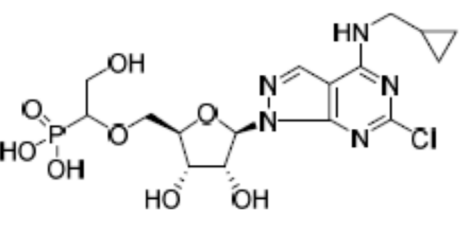
Ex	Estrutura	Nome
9		Ácido ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-2-feniletil)fosfônico
10		Ácido ((R)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-2-feniletil)fosfônico
11		Ácido ((1S,2S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxiopropil)fosfônico

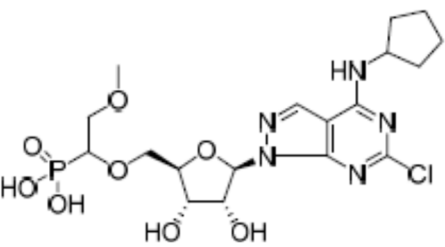
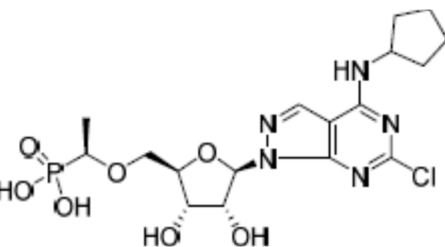
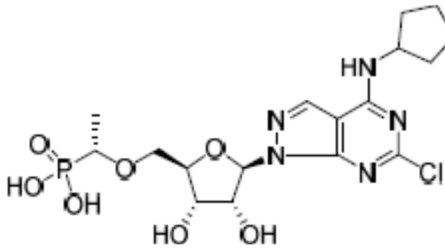
Ex	Estrutura	Nome
12		Ácido ((1R,2S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxipropil)fosfônico
13		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
14		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)propil)fosfônico

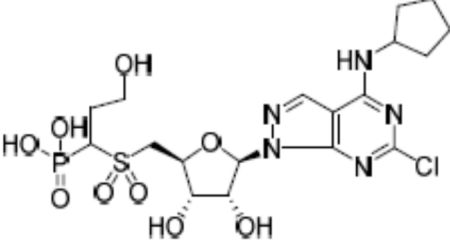
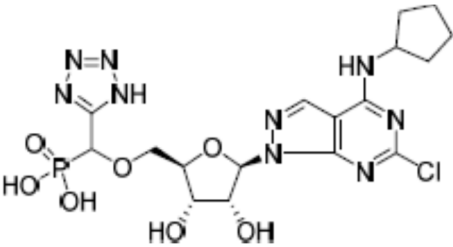
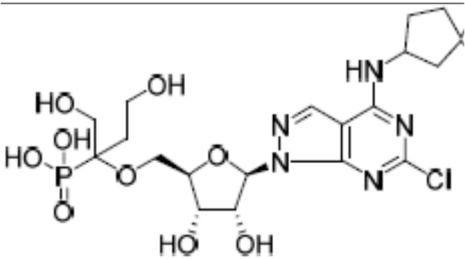
Ex	Estrutura	Nome
15		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
16		Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico
17		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico
18		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-feniletil)fosfônico

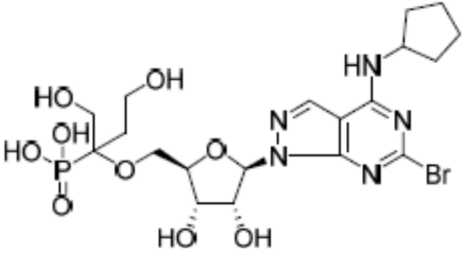
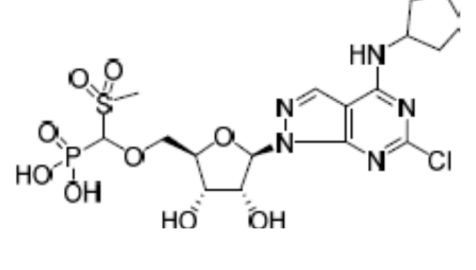
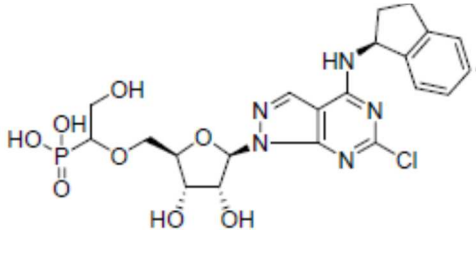
Ex	Estrutura	Nome
19		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-feniletil)fosfônico
20		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico
21		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((ciclopropilmetil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico
22		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((3-clorobenzil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico

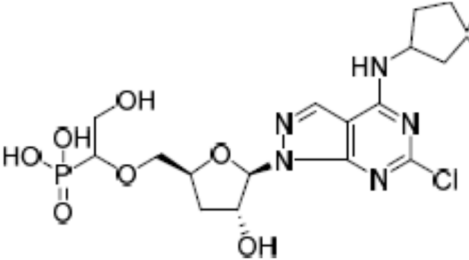
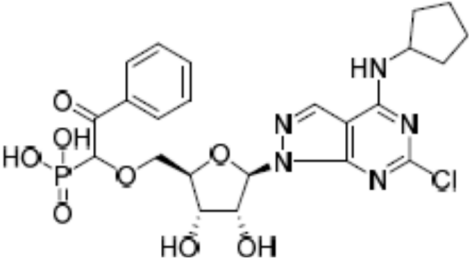
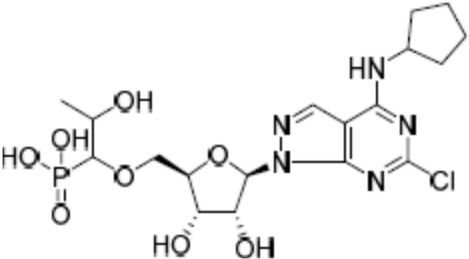
Ex	Estrutura	Nome
23		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclobutilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico
24		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((ciclobutilmetil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico
25		Ácido ((((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((ciclopropilmetil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico
26		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((2-clorobenzil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico

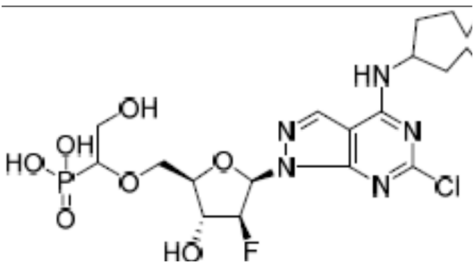
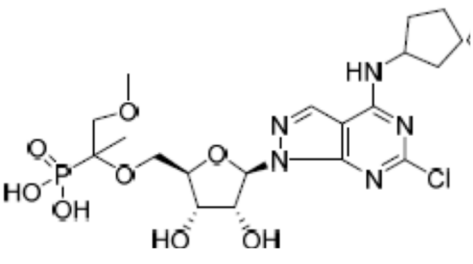
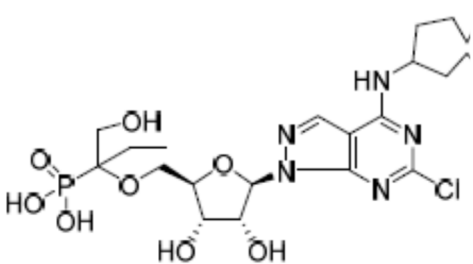
Ex	Estrutura	Nome
27		Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-((2-clorobenzil)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico
28		Ácido 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-fosfonoacético
29		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
30		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

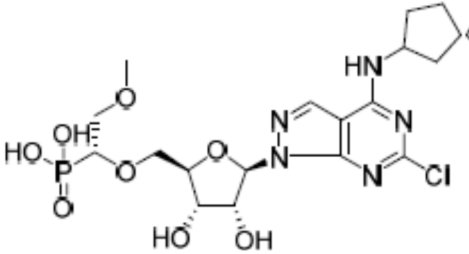
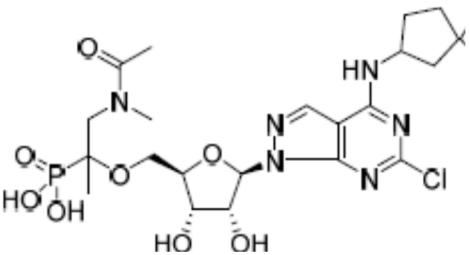
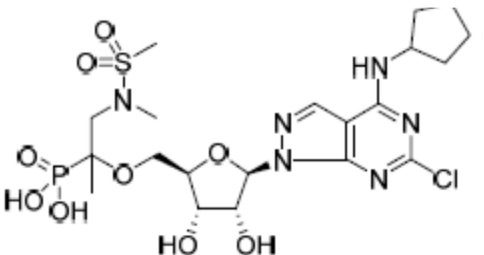
Ex	Estrutura	Nome
31		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
32		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico
33		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
34		Ácido (1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-3-hidroxipropil)fosfônico
35		Ácido (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(1H-tetrazol-5-il)metil)fosfônico
36		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,4-diidroxibutan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
37		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-bromo-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,4-diidroxibutan-2-il)fosfônico
38		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(metilsulfonil)metil)fosfônico
39		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((S)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

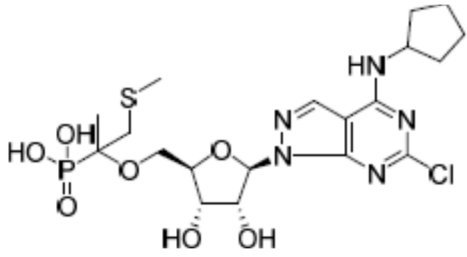
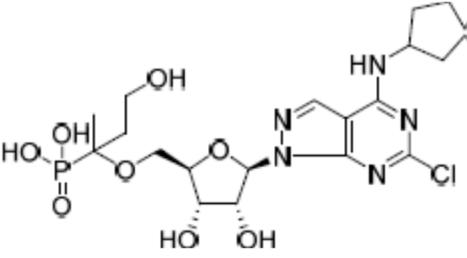
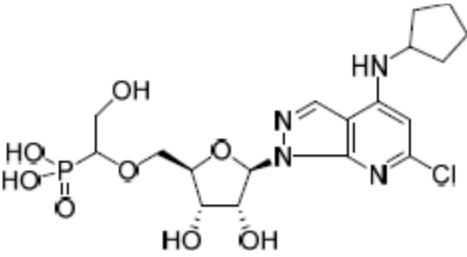
Ex	Estrutura	Nome
40		Ácido (1-(((2S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxi)etil)fosfônico
41		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-oxo-2-feniletil)fosfônico
42		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxi)propil)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
43		Ácido (1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-flúor-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
44		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
45		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxibutan-2-il)fosfônico

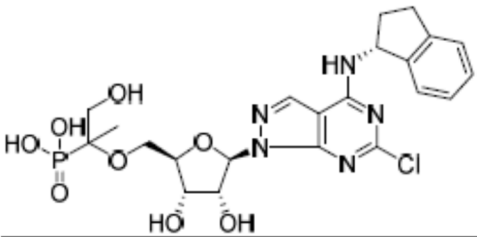
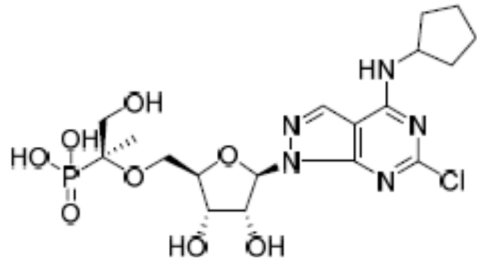
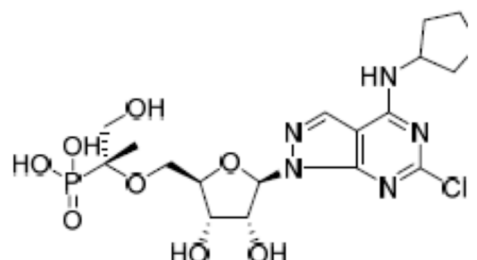
Ex	Estrutura	Nome
46		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
47		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(N-metilacetamido)propan-2-il)fosfônico
48		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(N-metilmetilsulfonamido)propan-2-il)fosfônico

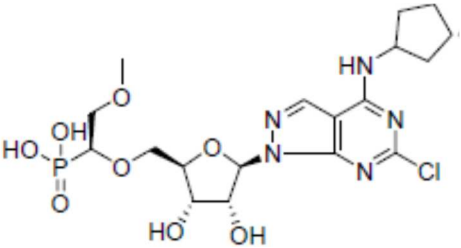
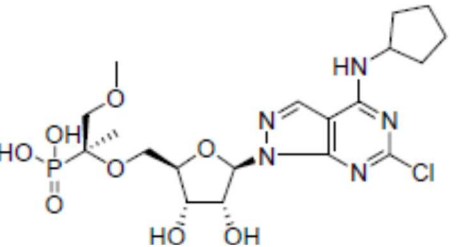
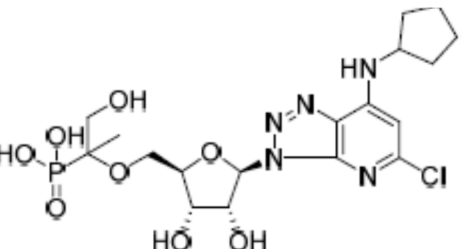
Ex	Estrutura	Nome
49		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-sulfamoiletil)fosfônico
50		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-sulfamoiletil)fosfônico
51		Ácido (3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)tetrahidrofuran-3-il)fosfônico

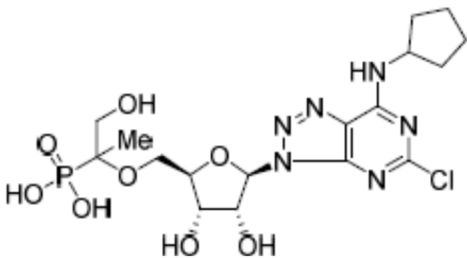
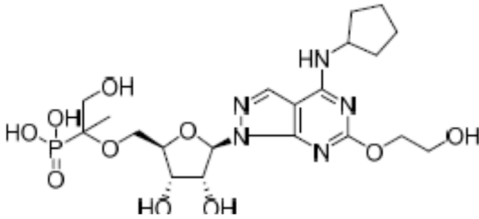
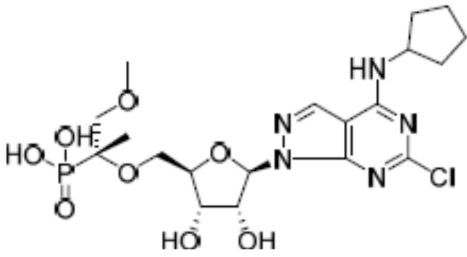
Ex	Estrutura	Nome
52		Ácido (2-(carbamoiлоxi)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico
53		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfônico
54		Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(metoxi)fosforil)metil)fosfônico

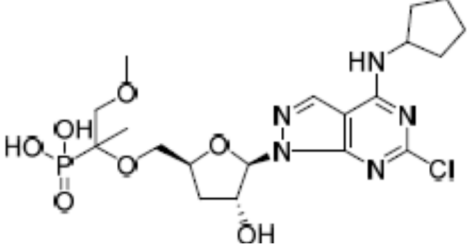
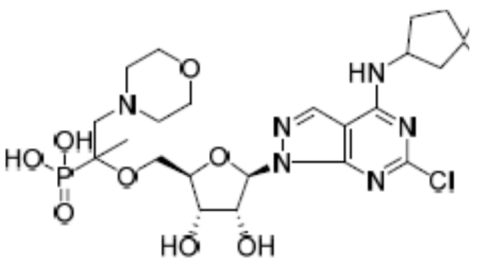
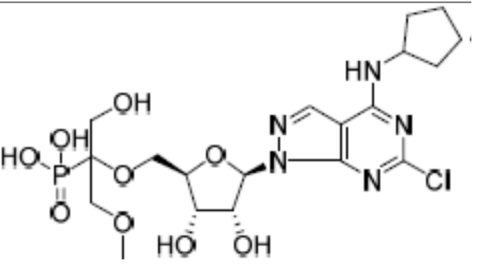
Ex	Estrutura	Nome
55		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(metiltio)propan-2-il)fosfônico
56		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-4-hidroxibutan-2-il)fosfônico
57		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

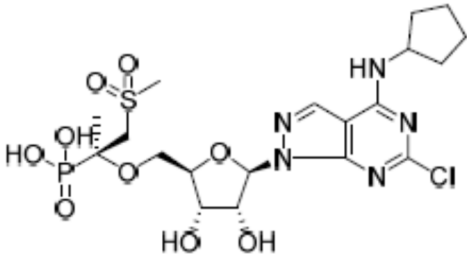
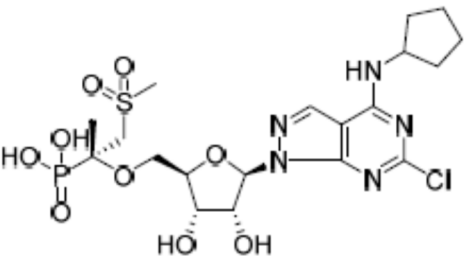
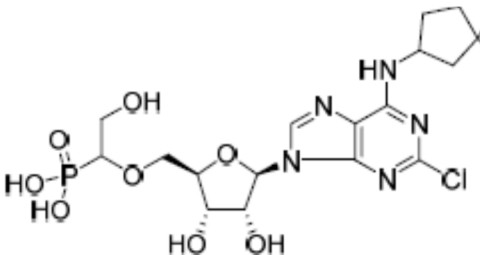
Ex	Estrutura	Nome
58		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
59		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
60		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

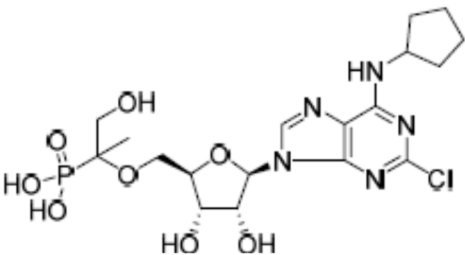
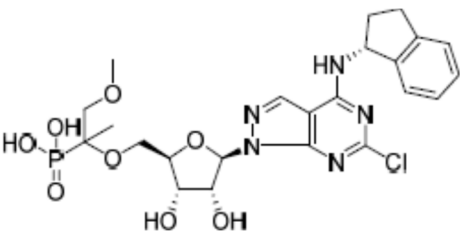
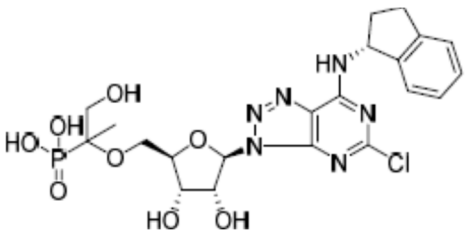
Ex	Estrutura	Nome
61		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
62		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
63		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

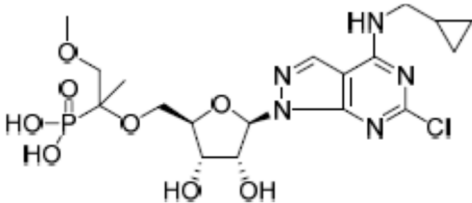
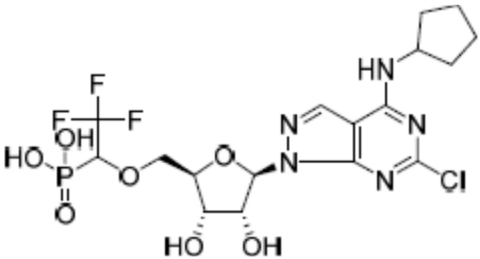
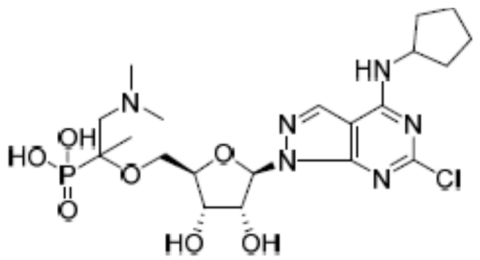
Ex	Estrutura	Nome
64		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
65		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
66		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
67		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
68		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
69		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico

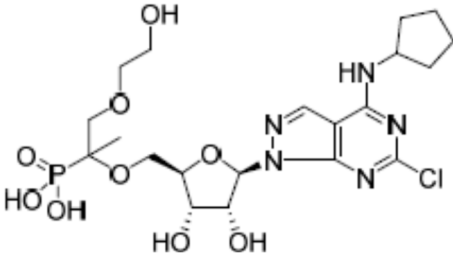
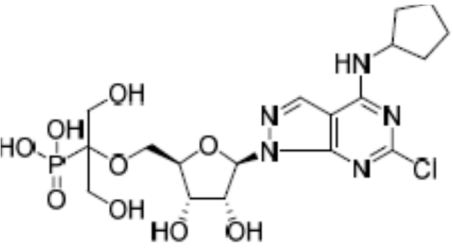
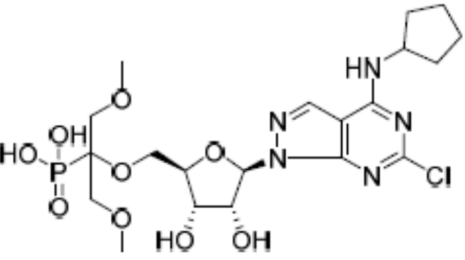
Ex	Estrutura	Nome
70		Ácido (2-(((2S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
71		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-morfolinopropan-2-il)fosfônico
72		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-metoxipropan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
73		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)fosfônico
74		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)fosfônico
75		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

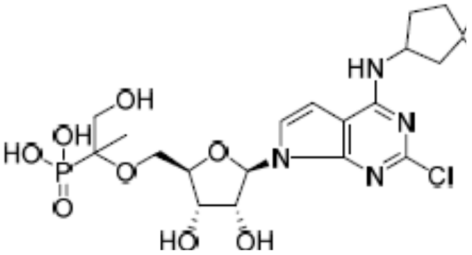
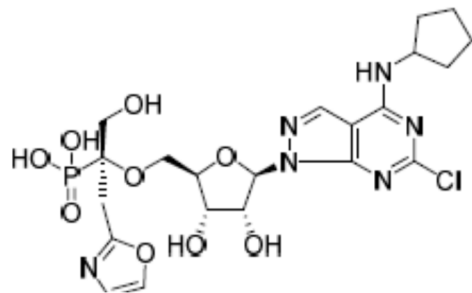
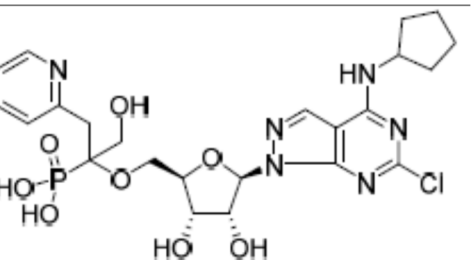
Ex	Estrutura	Nome
76		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
77		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
78		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

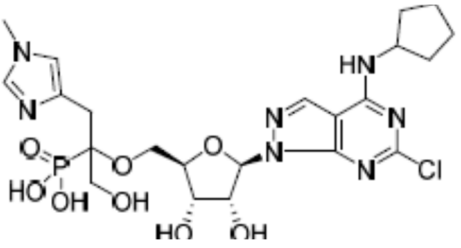
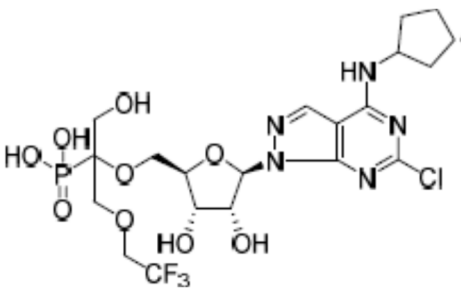
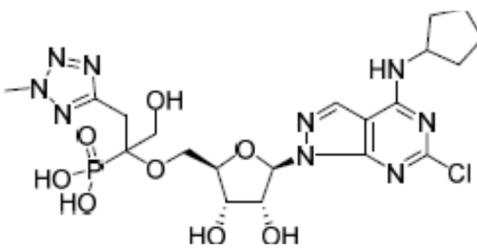
Ex	Estrutura	Nome
79		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
80		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-2,2,2-trifluoretil)fosfônico
81		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-(dimetilamino)propan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
82		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
83		Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico
84		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

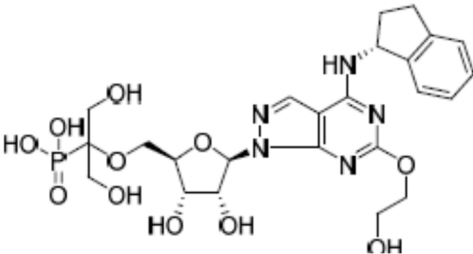
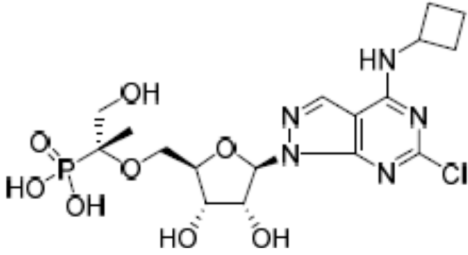
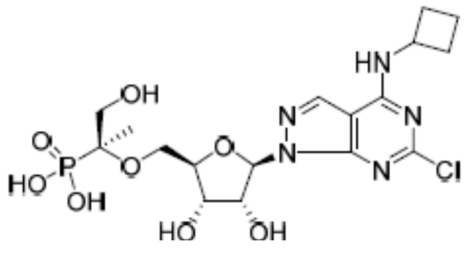
Ex	Estrutura	Nome
85		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)fosfônico
86		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
87		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-dimetoxipropan-2-il)fosfônico

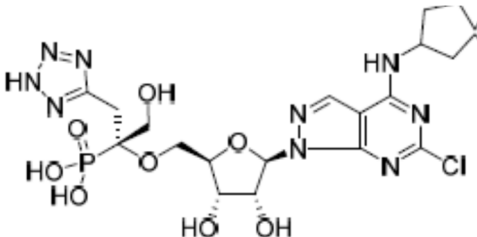
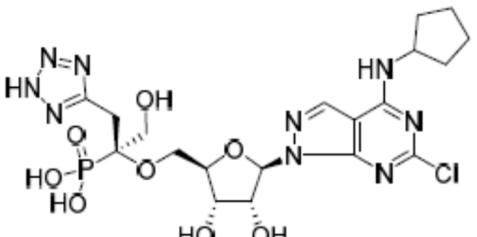
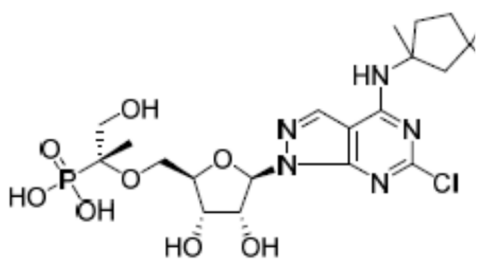
Ex	Estrutura	Nome
88		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
89		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidroxioprop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
90		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico

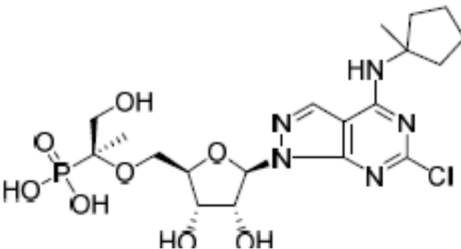
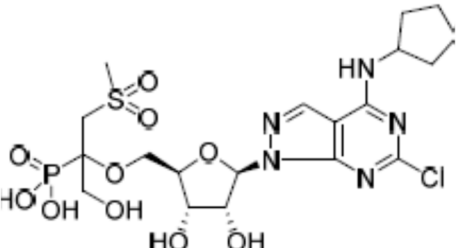
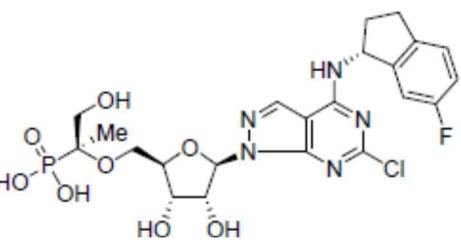
Ex	Estrutura	Nome
91		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
92		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(oxazol-2-il)propan-2-il)fosfônico
93		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(piridin-2-il)propan-2-il)fosfônico

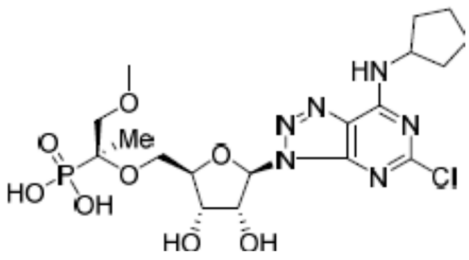
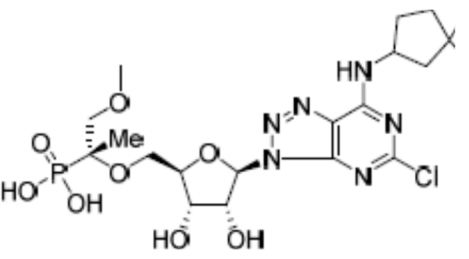
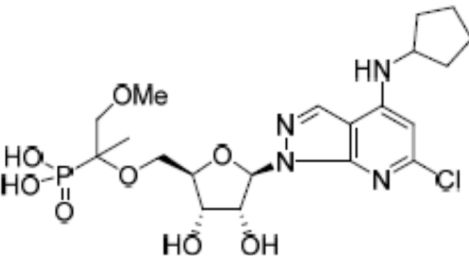
Ex	Estrutura	Nome
94		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propan-2-il)fosfônico
95		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2,2,2-trifluoretoxi)propan-2-il)fosfônico
96		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

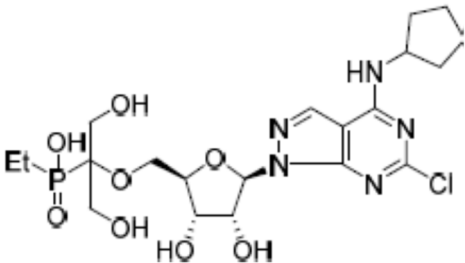
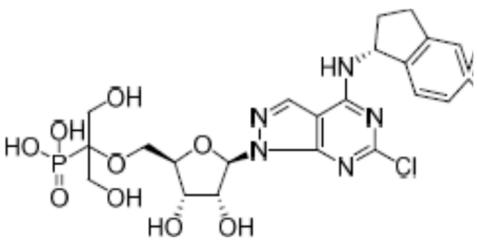
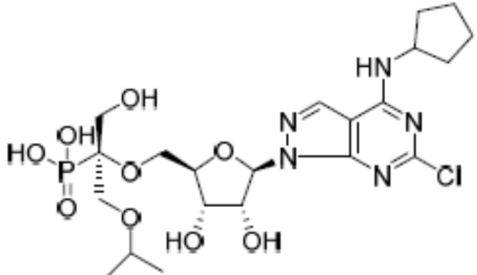
Ex	Estrutura	Nome
97		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxihex-4-in-2-il)fosfônico
98		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxihex-4-in-2-il)fosfônico
99		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-6-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiiprop-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
100		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-6-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxiopropan-2-il)fosfônico
101		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
102		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico

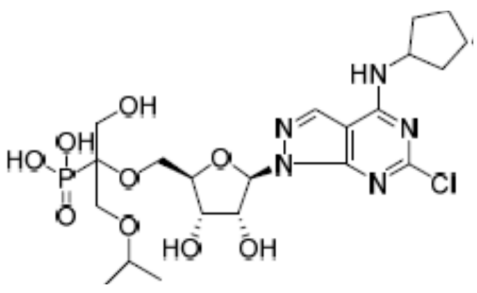
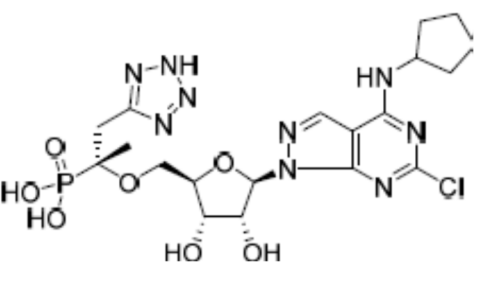
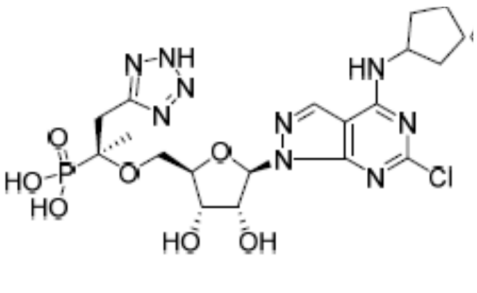
Ex	Estrutura	Nome
103		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
104		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
105		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((1-metilciclopentil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico

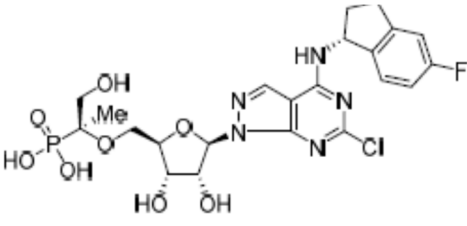
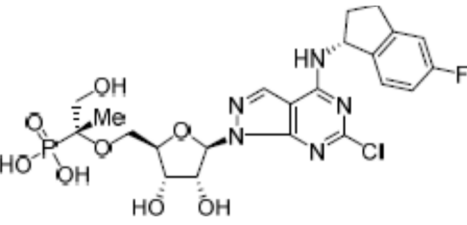
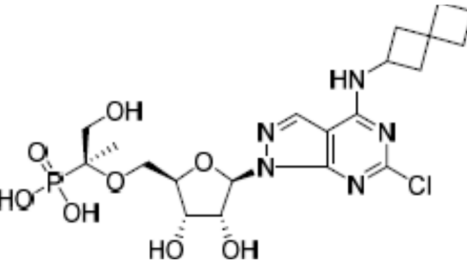
Ex	Estrutura	Nome
106		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((1-metilciclopentil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
107		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(metilsulfonil)propan-2-il)fosfônico
108		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-6-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico

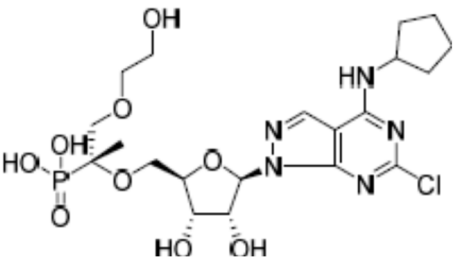
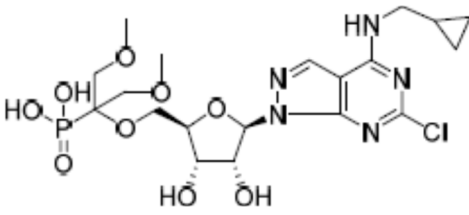
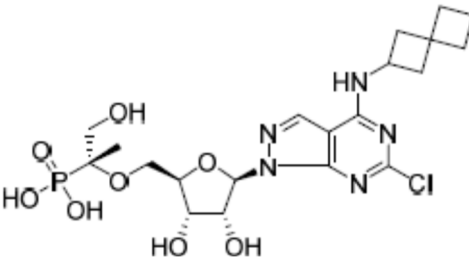
Ex	Estrutura	Nome
109		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
110		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
111		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico

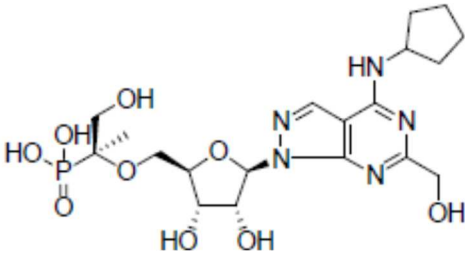
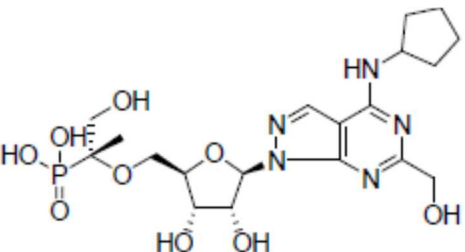
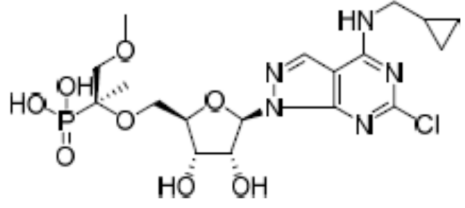
Ex	Estrutura	Nome
112		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)(etil)fosfínico
113		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
114		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-isopropoxipropan-2-il)fosfônico

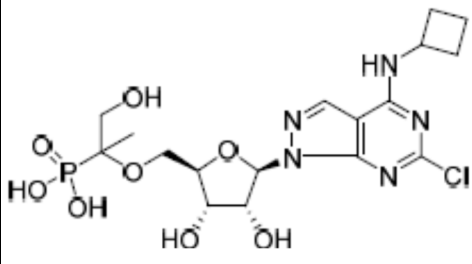
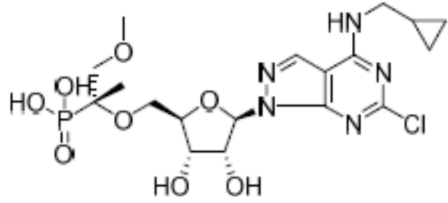
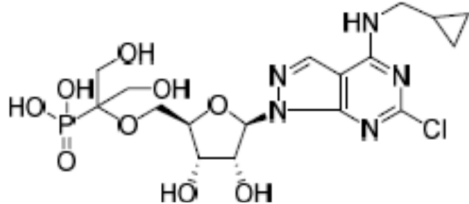
Ex	Estrutura	Nome
115		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-isopropoxipropan-2-il)fosfônico
116		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
117		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
118		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-isopropoxipropan-2-il)fosfônico
119		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
120		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

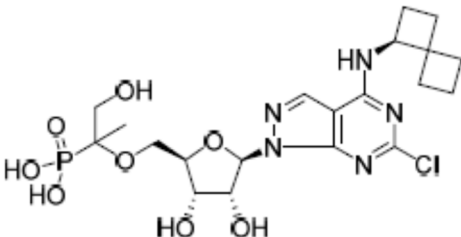
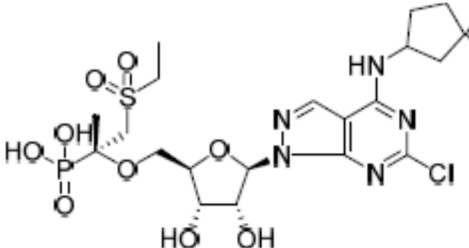
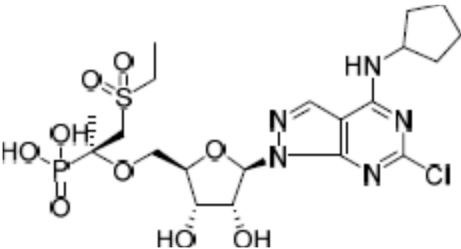
Ex	Estrutura	Nome
121		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-5-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
122		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-5-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
123		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(espiro[3.3]heptan-2-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

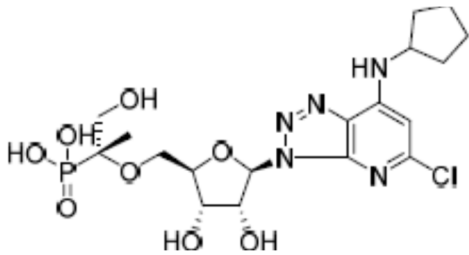
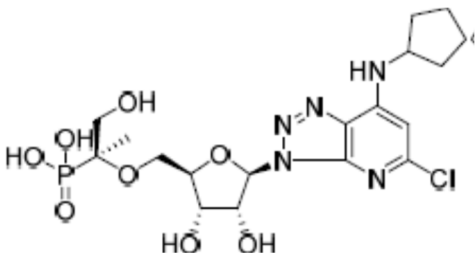
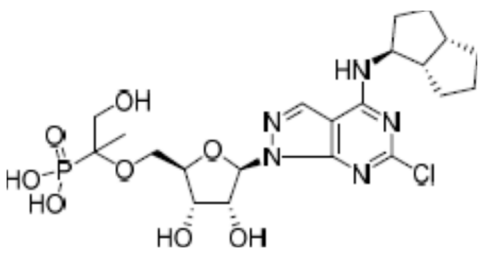
Ex	Estrutura	Nome
124		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)fosfônico
125		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-dimetoxipropan-2-il)fosfônico
126		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(espiro[3.3]heptan-2-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

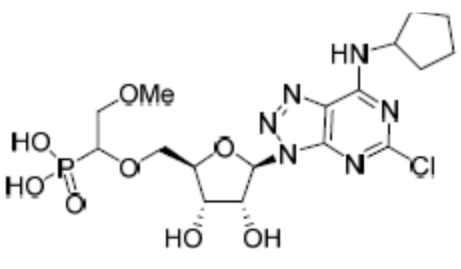
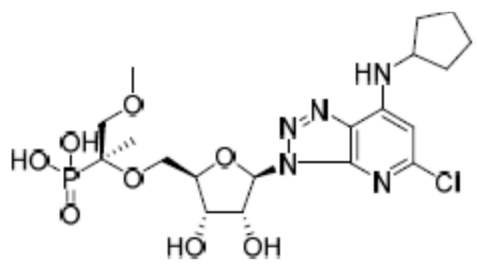
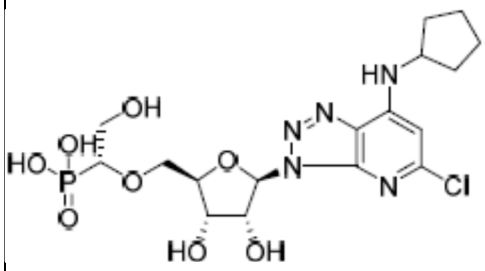
Ex	Estrutura	Nome
127		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
128		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
129		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico

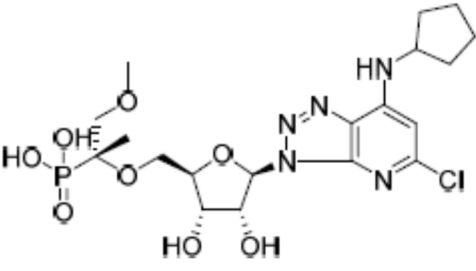
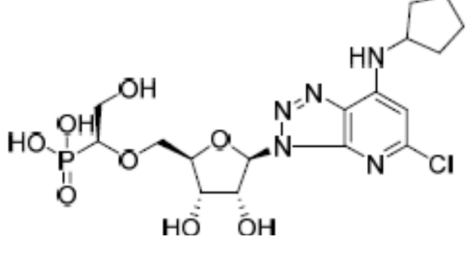
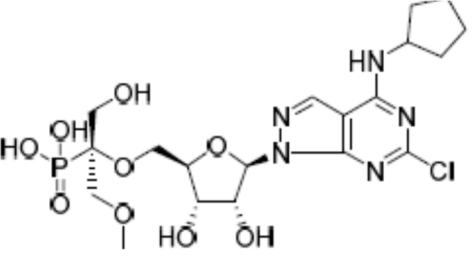
Ex	Estrutura	Nome
130		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
131		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
132		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxiopropan-2-il)fosfônico

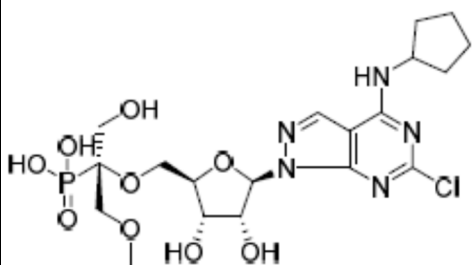
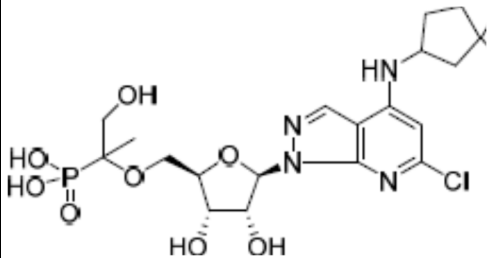
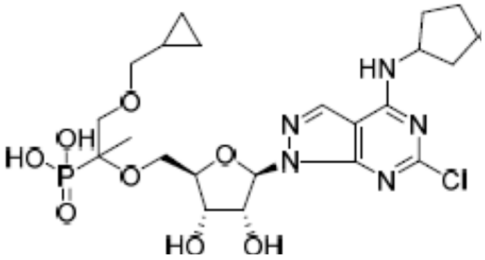
Ex	Estrutura	Nome
133		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1R,3aR,6aR)-octahidropentalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
134		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
135		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-espiro[3.3]heptan-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

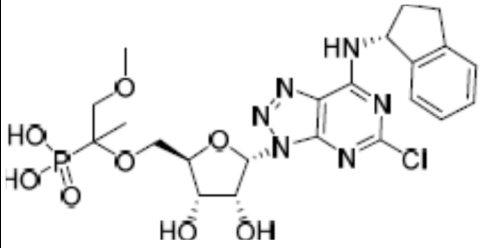
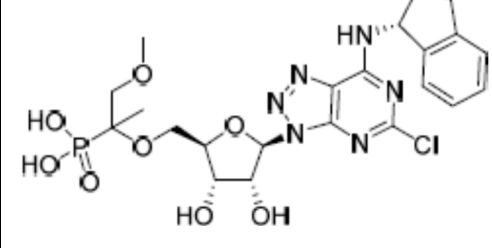
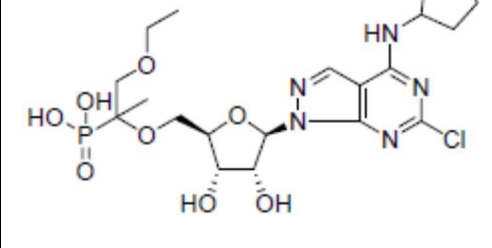
Ex	Estrutura	Nome
136		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((S)-espiro[3.3]heptan-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
137		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(etilsulfonyl)propan-2-il)fosfônico
138		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(etilsulfonyl)propan-2-il)fosfônico

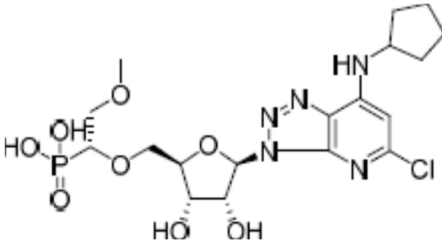
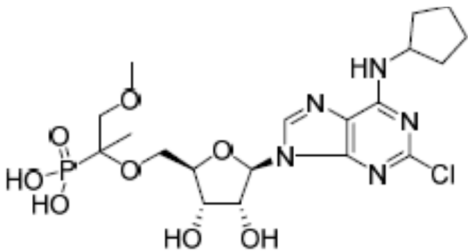
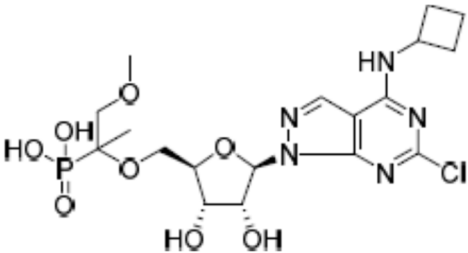
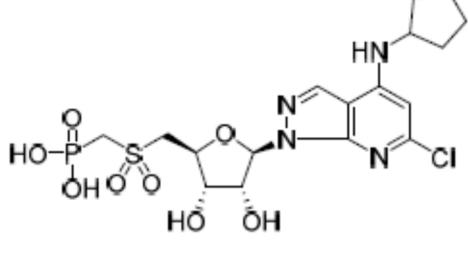
Ex	Estrutura	Nome
139		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
140		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
141		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1S,3aS,6aS)-octahidropentalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

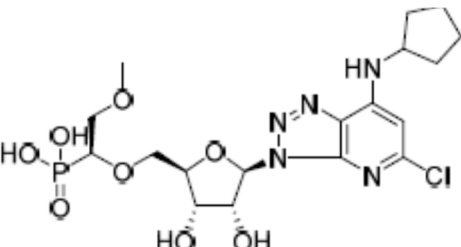
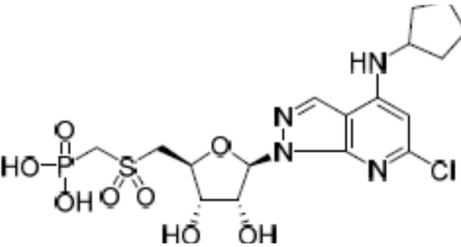
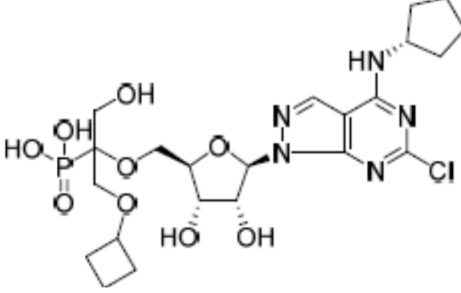
Ex	Estrutura	Nome
142		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
143		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
144		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
148		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
149		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico
150		Ácido ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-metoxipropan-2-il)fosfônico

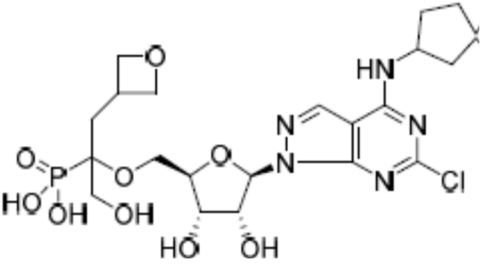
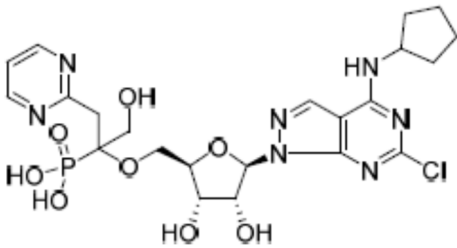
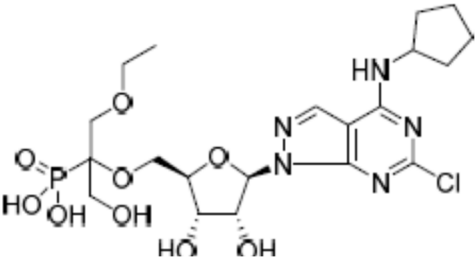
Ex	Estrutura	Nome
151		Ácido ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-metoxipropan-2-il)fosfônico
152		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
153		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(ciclopropilmetoxi)propan-2-il)fosfônico

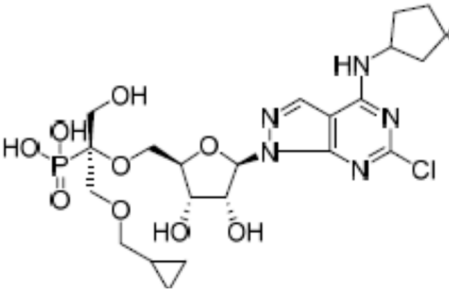
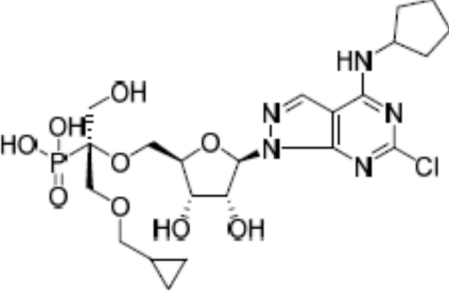
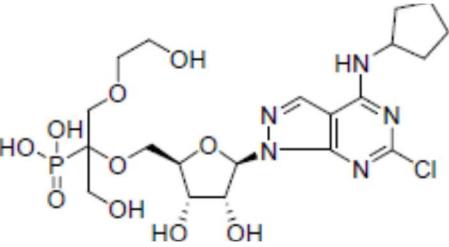
Ex	Estrutura	Nome
154		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5S)-5-(5-cloro-7-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
155		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(((R)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
156		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-etoxipropan-2-il)fosfônico

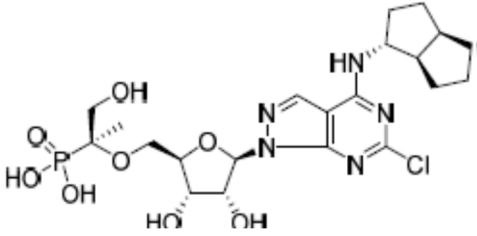
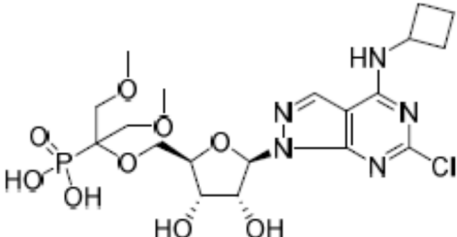
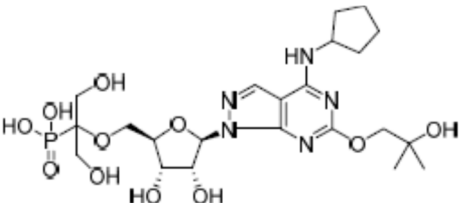
Ex	Estrutura	Nome
157		Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
158		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
159		Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico
160		Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico

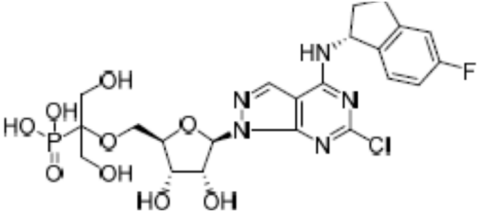
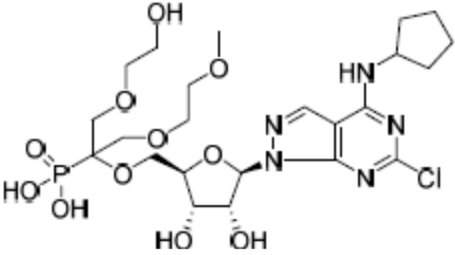
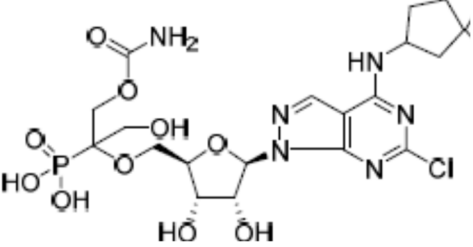
Ex	Estrutura	Nome
161		Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-metoxietil)fosfônico
162		Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico
163		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-ciclobutoxi-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
164		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1R,3aR,6aR)-octahidropentalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
165		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
166		Ácido rac-(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-(2-hidroxietoxi)etil)fosfônico

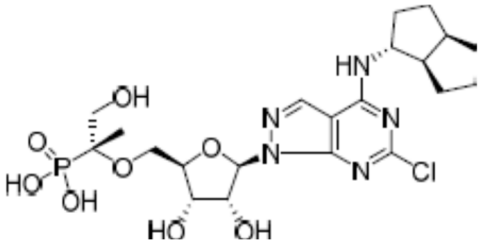
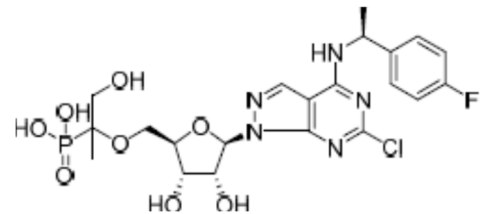
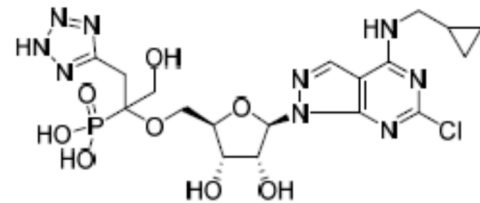
Ex	Estrutura	Nome
167		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(oxetan-3-il)propan-2-il)fosfônico
168		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(pirimidin-2-il)propan-2-il)fosfônico
169		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-etóxi-3-hidroxi)propan-2-il)fosfônico

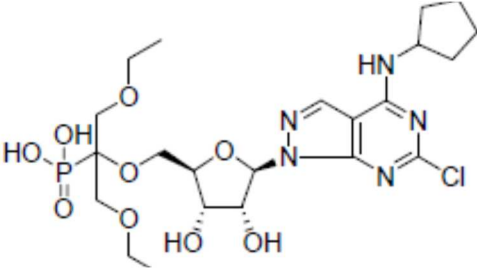
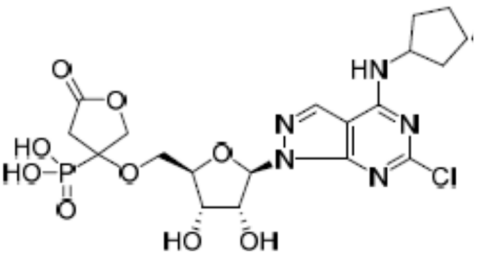
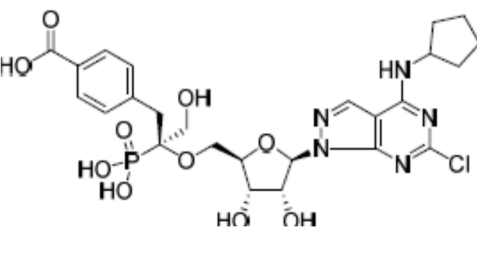
Ex	Estrutura	Nome
170		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(ciclopropilmetoxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
171		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(ciclopropilmetoxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
172		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)fosfônico

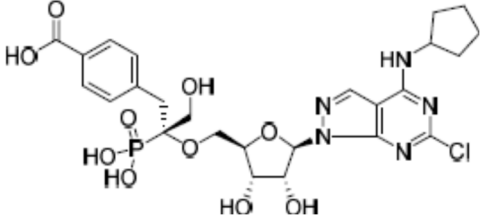
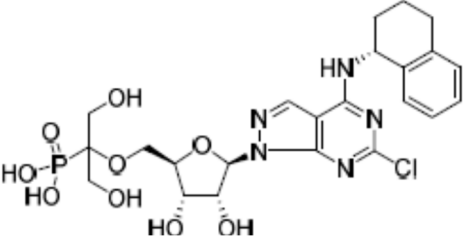
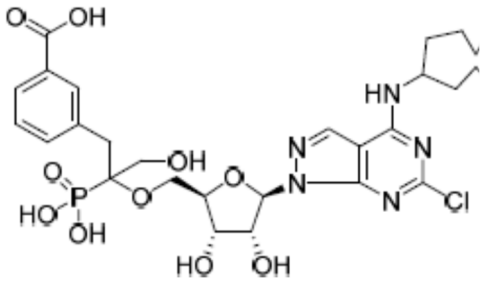
Ex	Estrutura	Nome
173		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(((1S,3aS,6aS)-octahidropentalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
174		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-dimetoxipropan-2-il)fosfônico
175		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(2-hidróxi-2-metilpropoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico

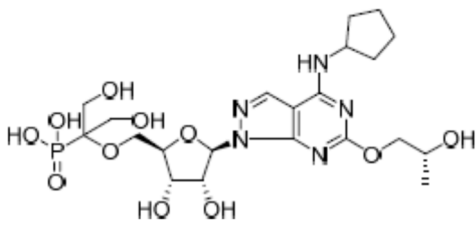
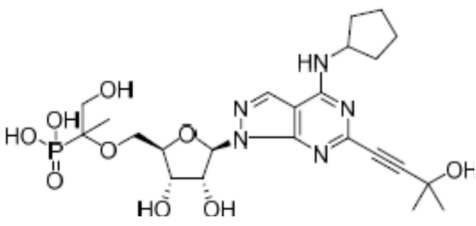
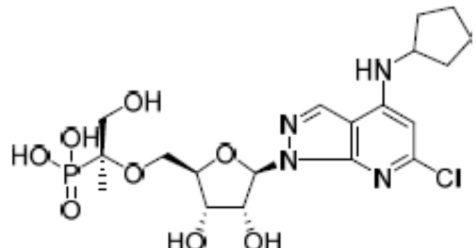
Ex	Estrutura	Nome
176		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-5-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxiopropan-2-il)fosfônico
177		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-hidroxietoxi)-3-(2-metoxietoxi)propan-2-il)fosfônico
178		Ácido rac-(1-(carbamoiloxi)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico

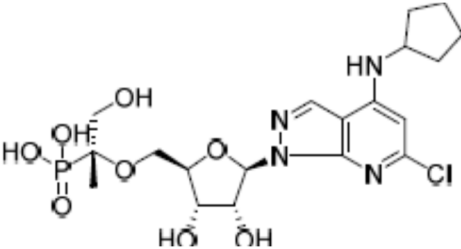
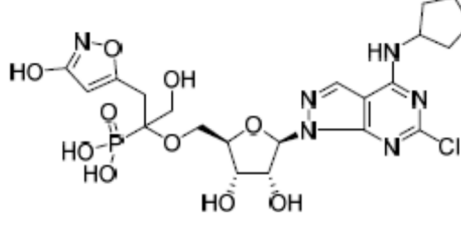
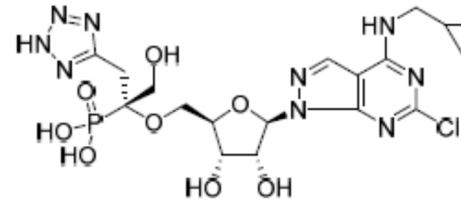
Ex	Estrutura	Nome
179		Ácido rac-(1-(carbamoiiloxi)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
180		Ácido rac-((R)-1-(benziloxi)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
181		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico

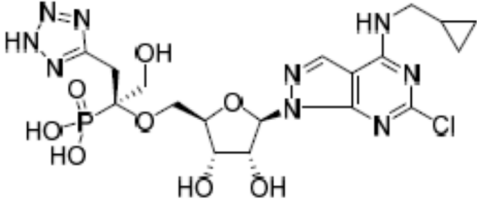
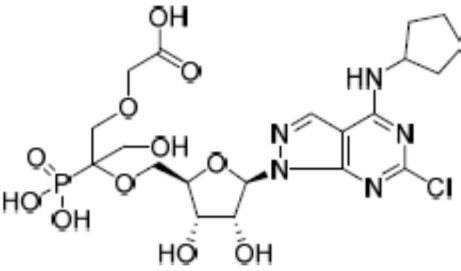
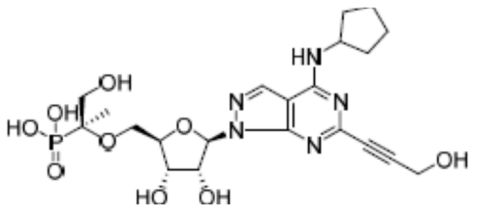
Ex	Estrutura	Nome
182		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1R,3aR,6aR)-octahidropentalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
183		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((S)-1-(4-fluorfenil)etil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
184		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

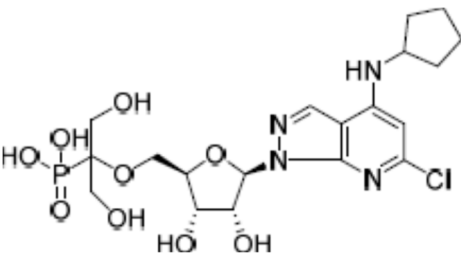
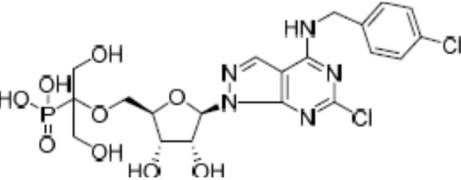
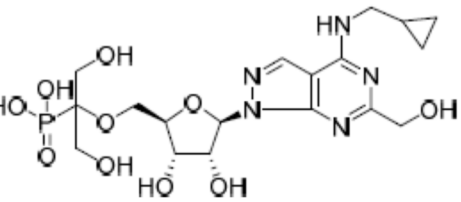
Ex	Estrutura	Nome
185		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1,3-dietoxipropan-2-il)fosfônico
186		Ácido rac-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-5-oxotetrahydrofuran-3-il)fosfônico
187		Ácido rac-4-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropil)benzóico

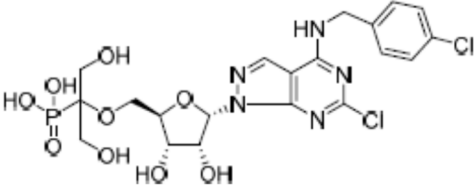
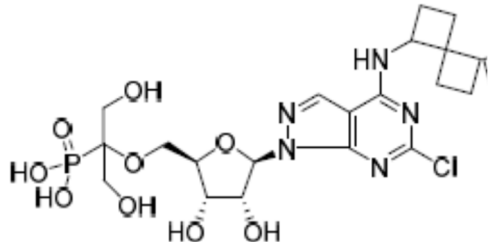
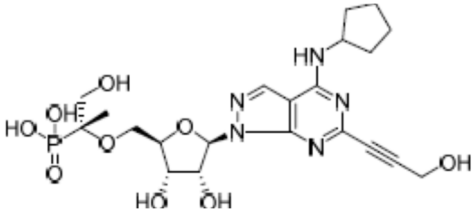
Ex	Estrutura	Nome
188		Ácido rac-4-(((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropil)benzóico
189		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
190		Ácido rac-3-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropil)benzóico

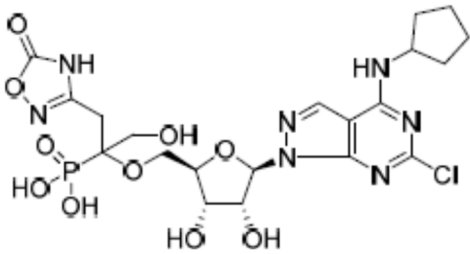
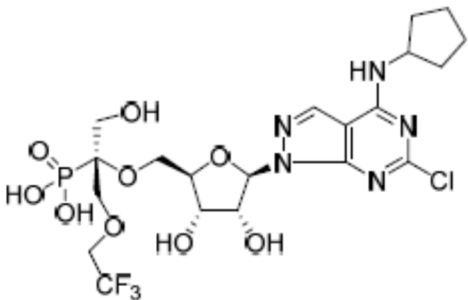
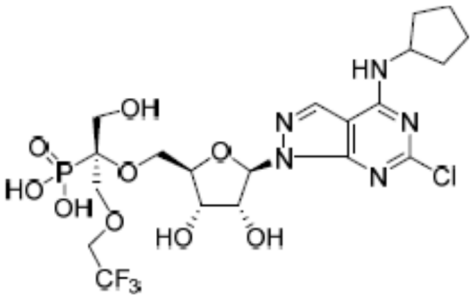
Ex	Estrutura	Nome
191		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
192		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico
193		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico

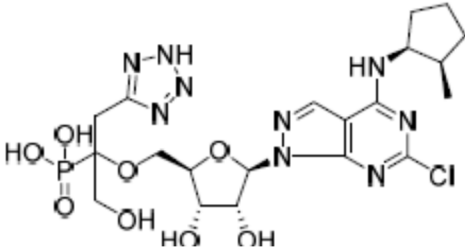
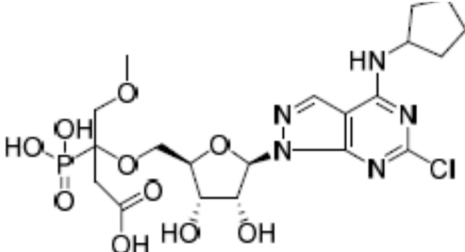
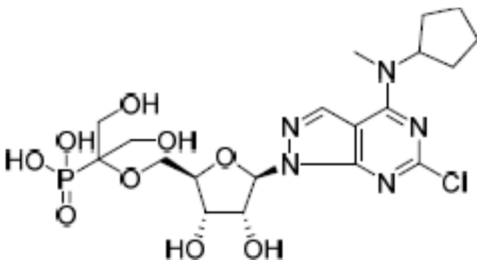
Ex	Estrutura	Nome
194		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
195		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
196		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

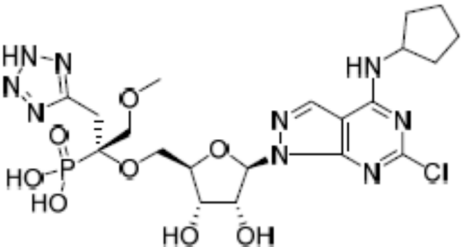
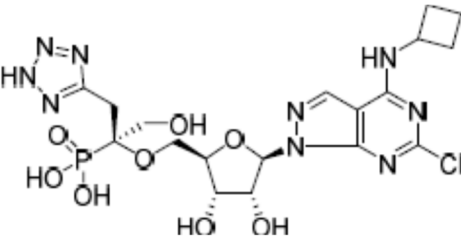
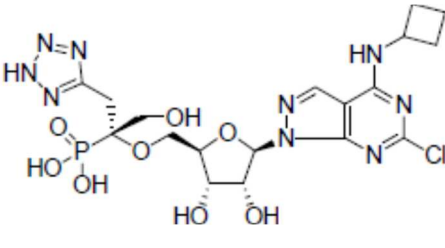
Ex	Estrutura	Nome
197		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
198		Ácido rac-2-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropoxi)acético
199		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxi-propan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
200		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
201		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-((4-clorobenzil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
202		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico

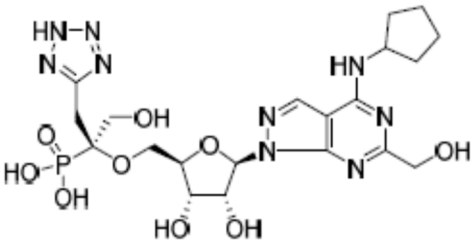
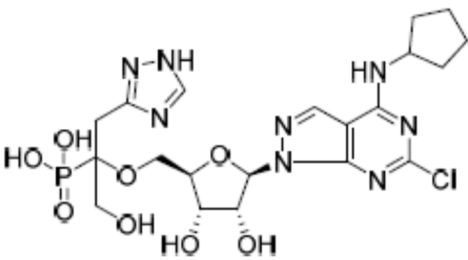
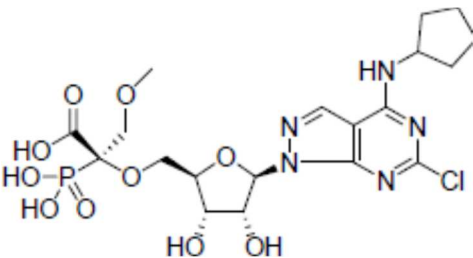
Ex	Estrutura	Nome
203		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5S)-5-(6-cloro-4-((4-clorobenzil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
204		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(espiro[3.3]heptan-1-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
205		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxi-propan-2-il)fosfônico

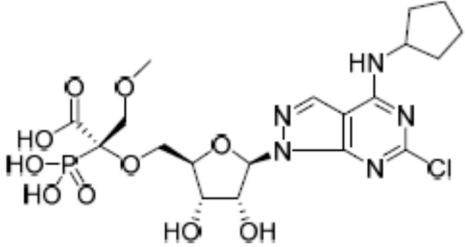
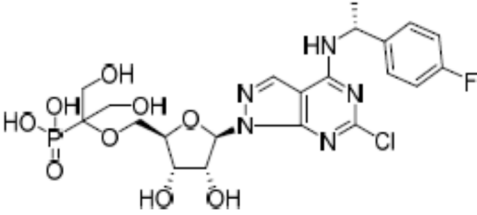
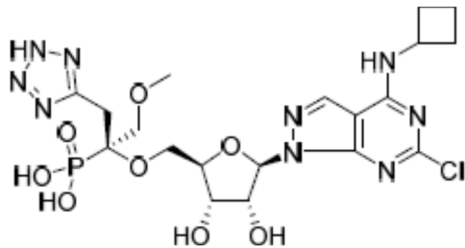
Ex	Estrutura	Nome
206		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)fosfônico
207		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2,2,2-trifluoretoxi)propan-2-il)fosfônico
208		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2,2,2-trifluoretoxi)propan-2-il)fosfônico

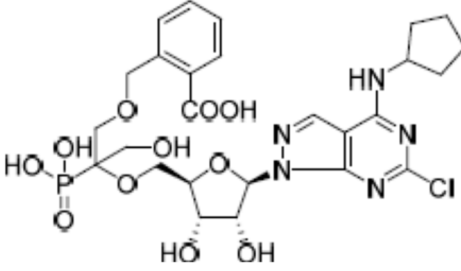
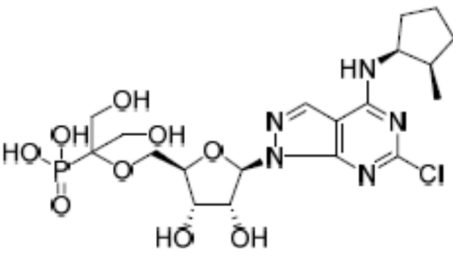
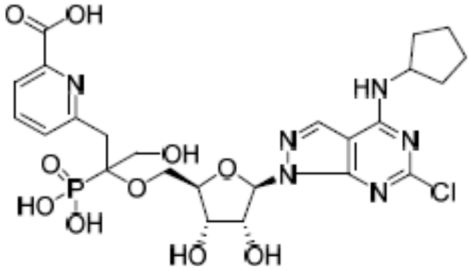
Ex	Estrutura	Nome
209		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1S,2R)-2-metilciclopentil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
210		Ácido rac-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-4-metóxi-3-fosfonobutanóico
211		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentil(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
212		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metóxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
213		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
214		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclobutilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

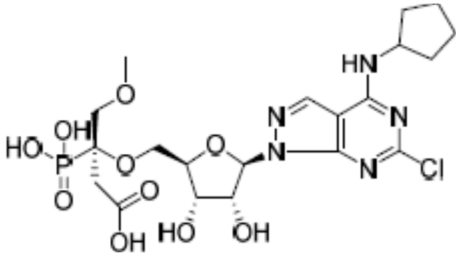
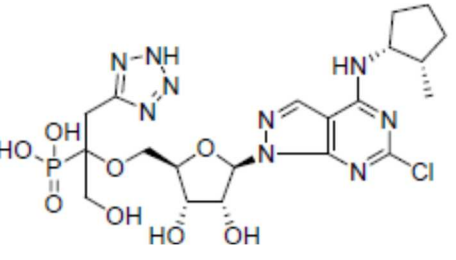
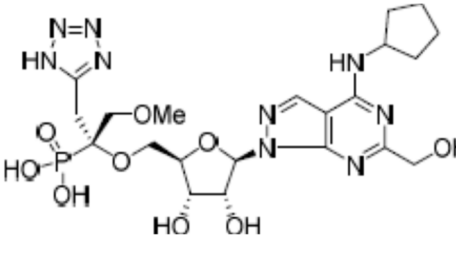
Ex	Estrutura	Nome
215		Ácido rac-((R)-1-(carbamoiloxi)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
216		Ácido rac-((R)-1-(carbamoiloxi)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidroxiopropan-2-il)fosfônico
217		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico

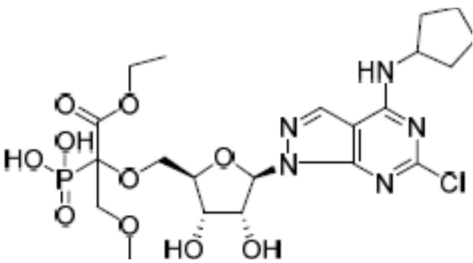
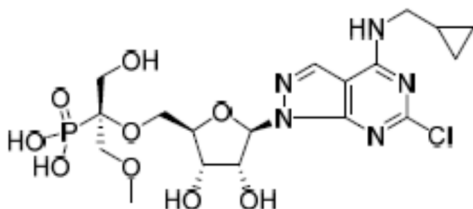
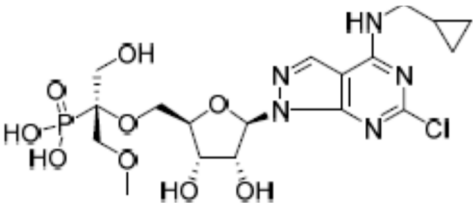
Ex	Estrutura	Nome
218		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
219		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)fosfônico
220		Ácido rac-(R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-metóxi-2-fosfonopropanóico

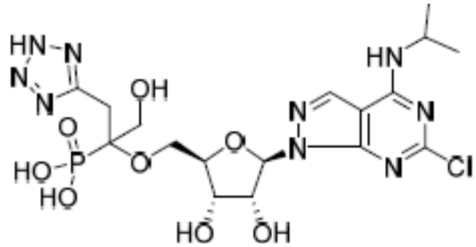
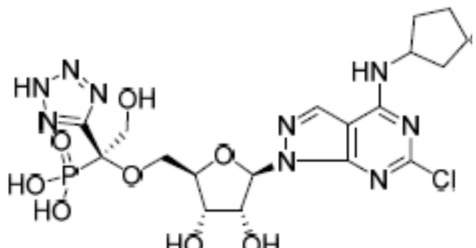
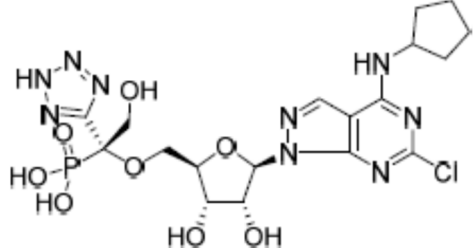
Ex	Estrutura	Nome
221		Ácido rac-(R)-2- (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4- (ciclopentilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-3-metóxi-2- fosfonopropanóico
222		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)- 5-(6-cloro-4-(((R)-1-(4- fluorfenil)etil)amino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-1,3- diidroxipropan-2-il)fosfônico
223		Ácido rac-((R)-2- (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4- (ciclobutilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-1-metóxi-3-(2H- tetrazol-5-il)propan-2- il)fosfônico

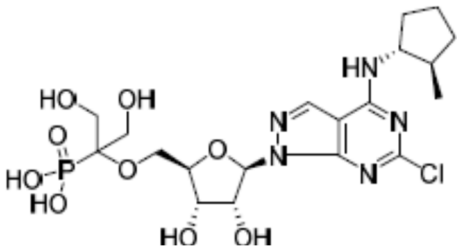
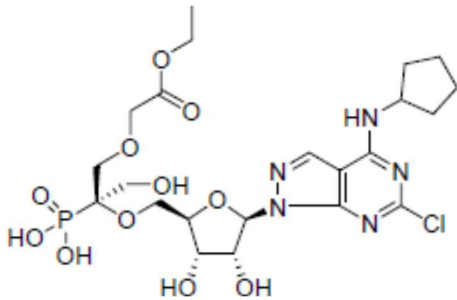
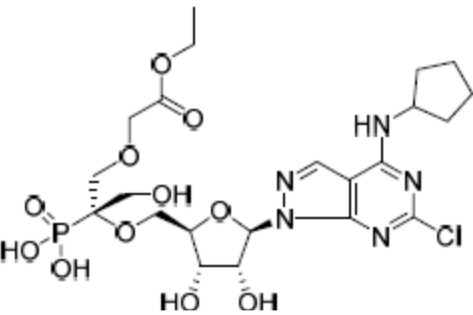
Ex	Estrutura	Nome
227		Ácido rac-2-((2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropoxi)metil)benzóico
228		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1S,2R)-2-metilciclopentil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
229		Ácido rac-6-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropil)picolínico

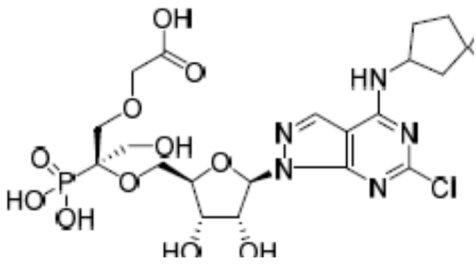
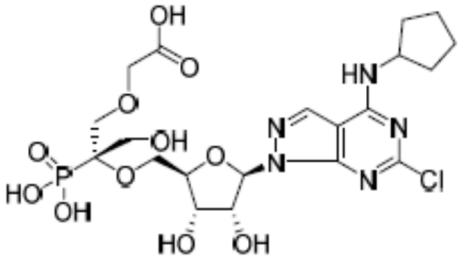
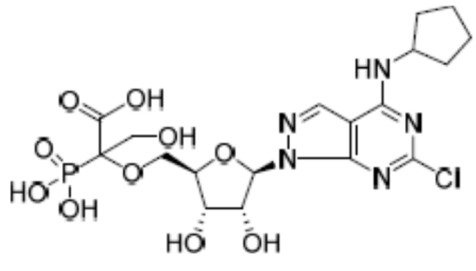
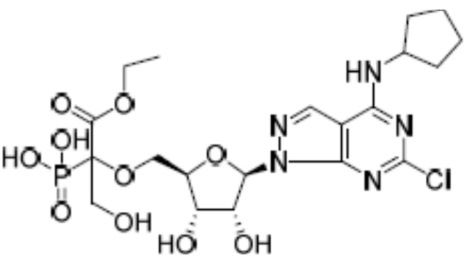
Ex	Estrutura	Nome
230		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)propan-2-il)fosfônico
231		Ácido rac-6-(2-carboxi-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-fosfonoetil)picolínico
232		Ácido rac-(R)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-4-metóxi-3-fosfonobutanóico

Ex	Estrutura	Nome
233		Ácido rac-(R)-3- (((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4- (ciclopentilamino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-4-metóxi-3- fosfonobutanóico
234		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)- 5-(6-cloro-4-(((1R,2S)-2- metilciclopentil)amino)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H- tetrazol-5-il)propan-2- il)fosfônico
235		Ácido rac-((R)-2- (((2S,3R,4S,5S)-5-(4- (ciclopentilamino)-6- (hidroximetil)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1- il)-3,4- diidroxitetrahidrofuran-2- il)metóxi)-1-metóxi-3-(1H- tetrazol-5-il)propan-2- il)fosfônico

Ex	Estrutura	Nome
236		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-etóxi-3-metóxi-1-oxopropan-2-il)fosfônico
237		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-metoxipropan-2-il)fosfônico
238		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopropilmetil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-metoxipropan-2-il)fosfônico

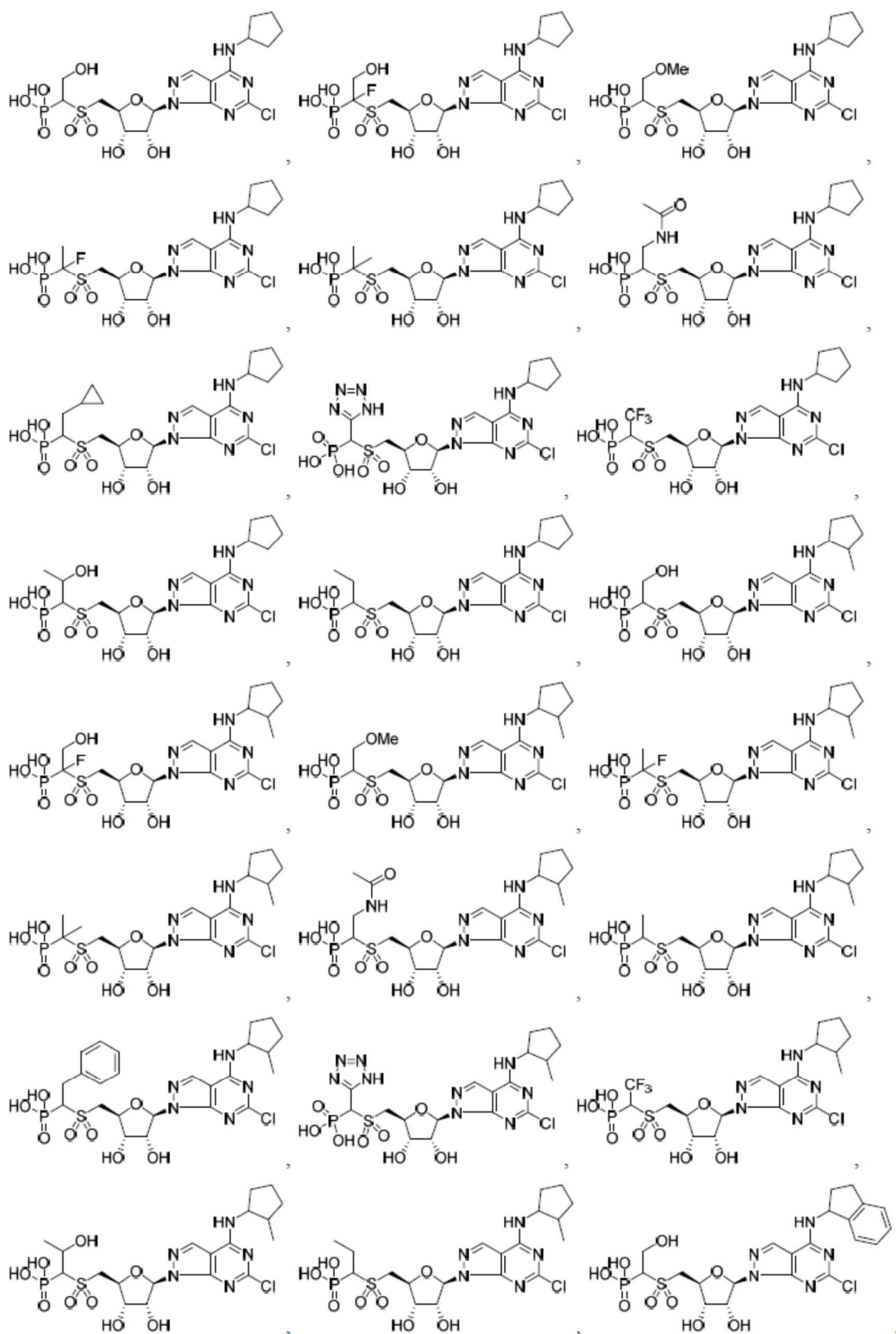
Ex	Estrutura	Nome
239		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico
240		Ácido rac-((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidróxi-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)fosfônico
241		Ácido rac-((R)-1-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidróxi-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)fosfônico

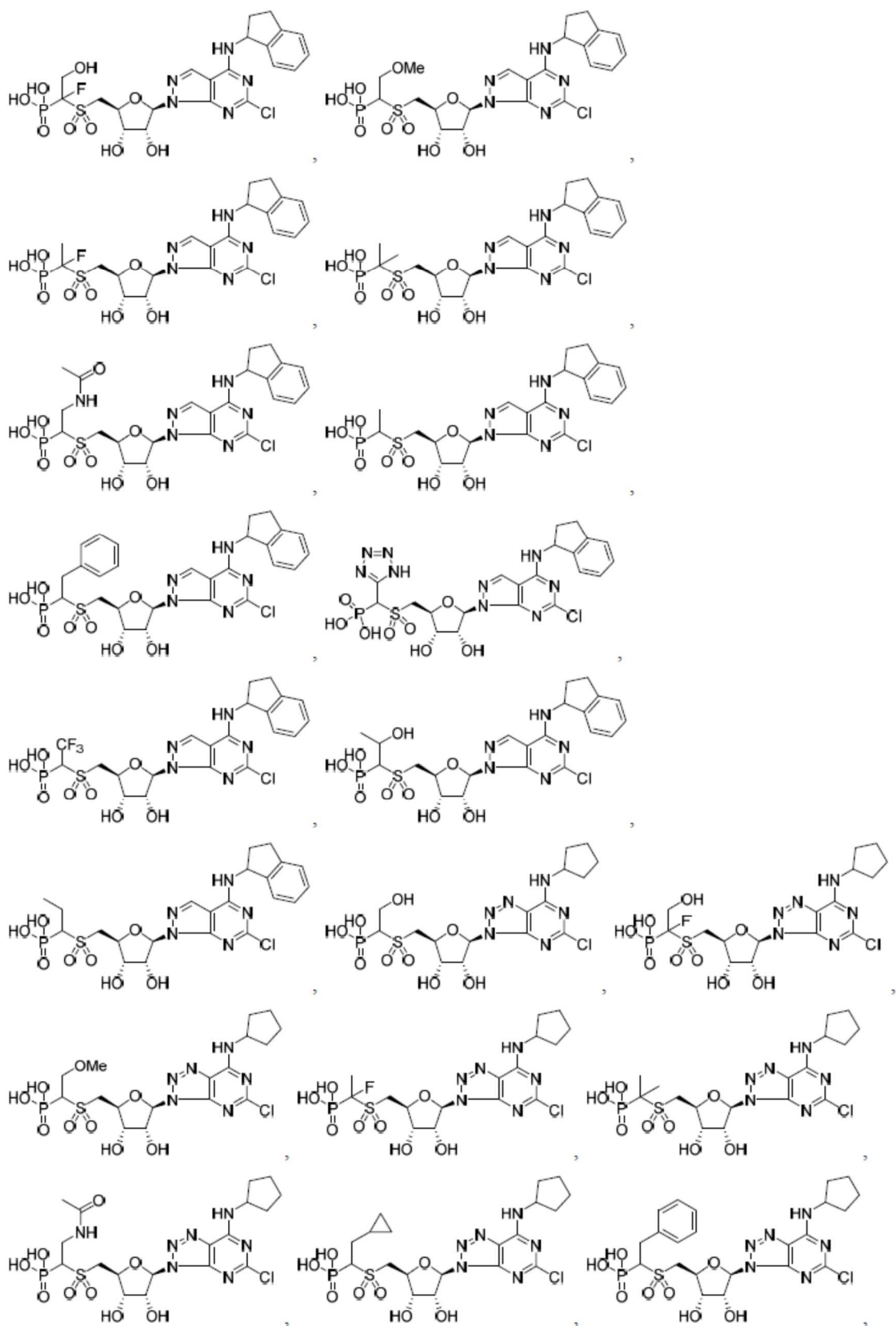
Ex	Estrutura	Nome
242		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(((1R,2R)-2-metilciclopentil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1,3-diidroxipropan-2-il)fosfônico
243		Ácido rac-((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-etóxi-2-oxoetoxi)-3-hidroxipropan-2-il)fosfônico
244		Ácido rac-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-etóxi-2-oxoetoxi)-3-hidroxipropan-2-il)fosfônico

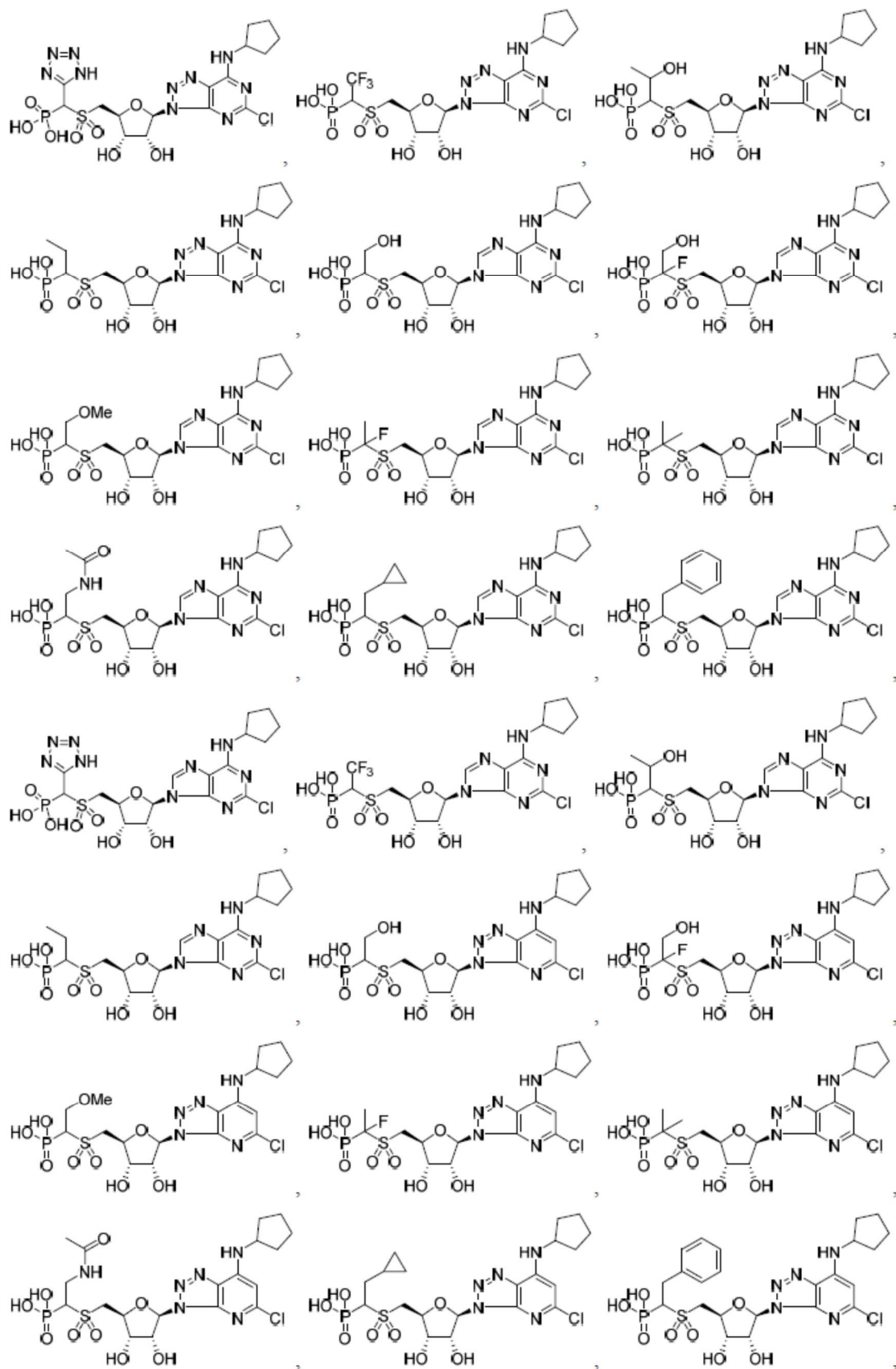
Ex	Estrutura	Nome
245		Ácido rac-2-(((R)-2-(((2S,3R,4S,5S)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropoxi)acético
246		Ácido rac-2-(((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropoxi)acético
247		Ácido rac-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-3-hidróxi-2-fosfonopropanóico
248		Ácido rac-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-etóxi-3-hidróxi-1-oxopropan-2-il)fosfônico

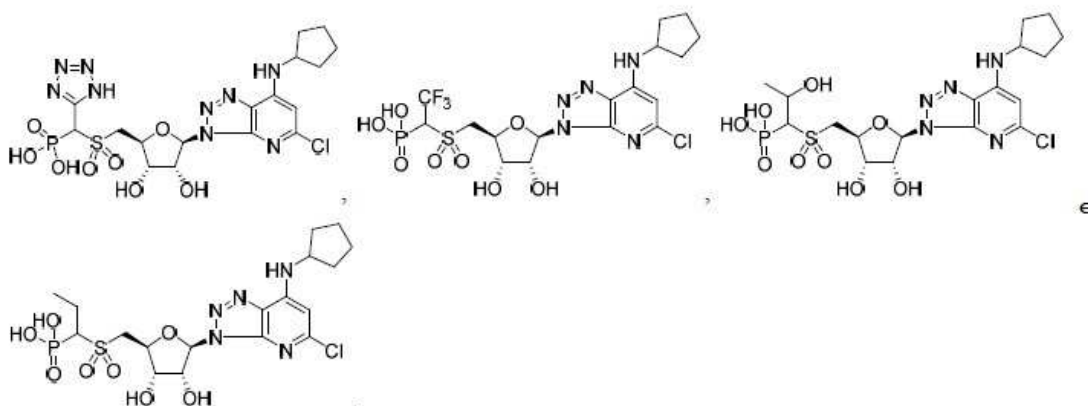
[275] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura

selecionada de:

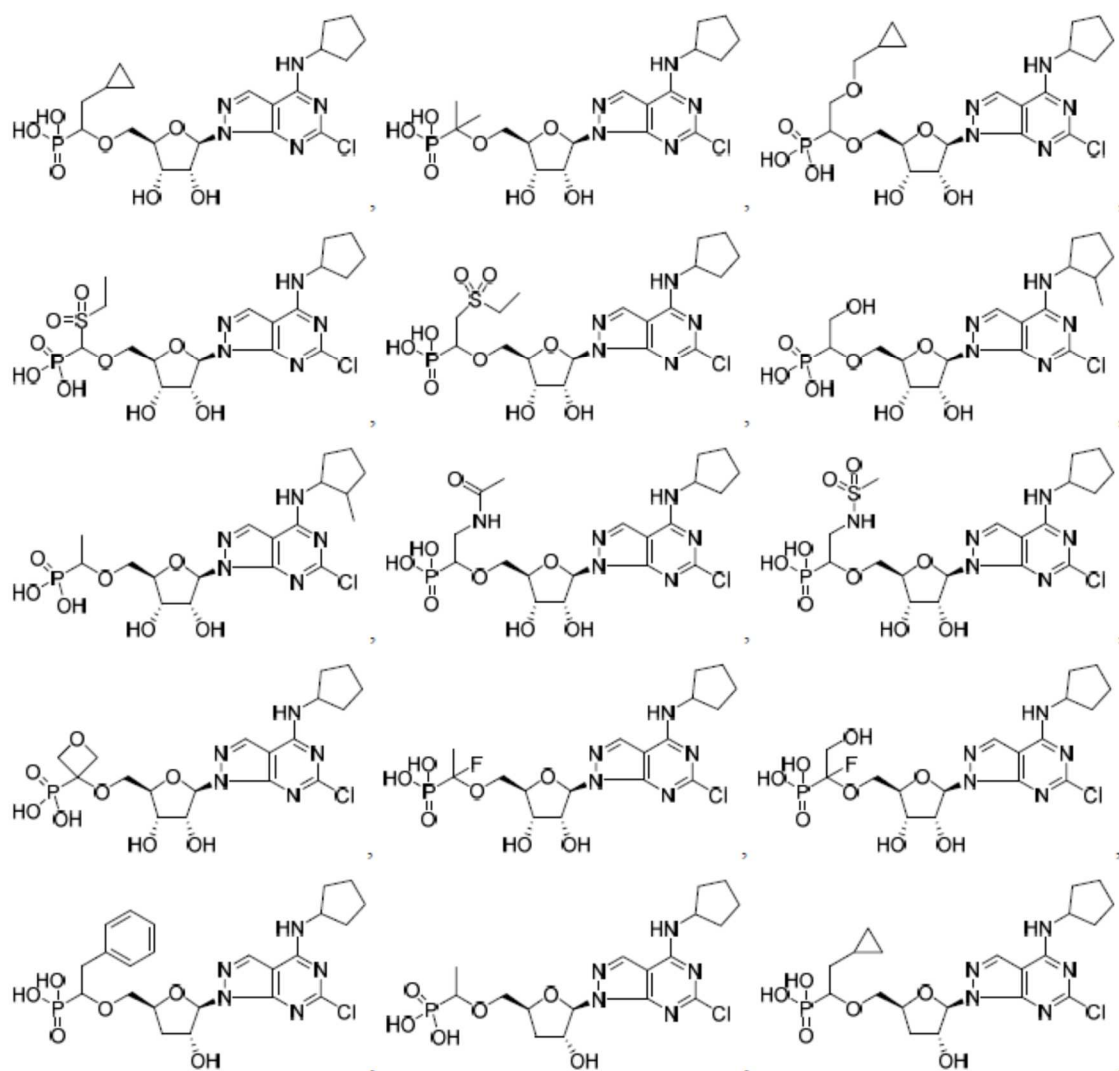


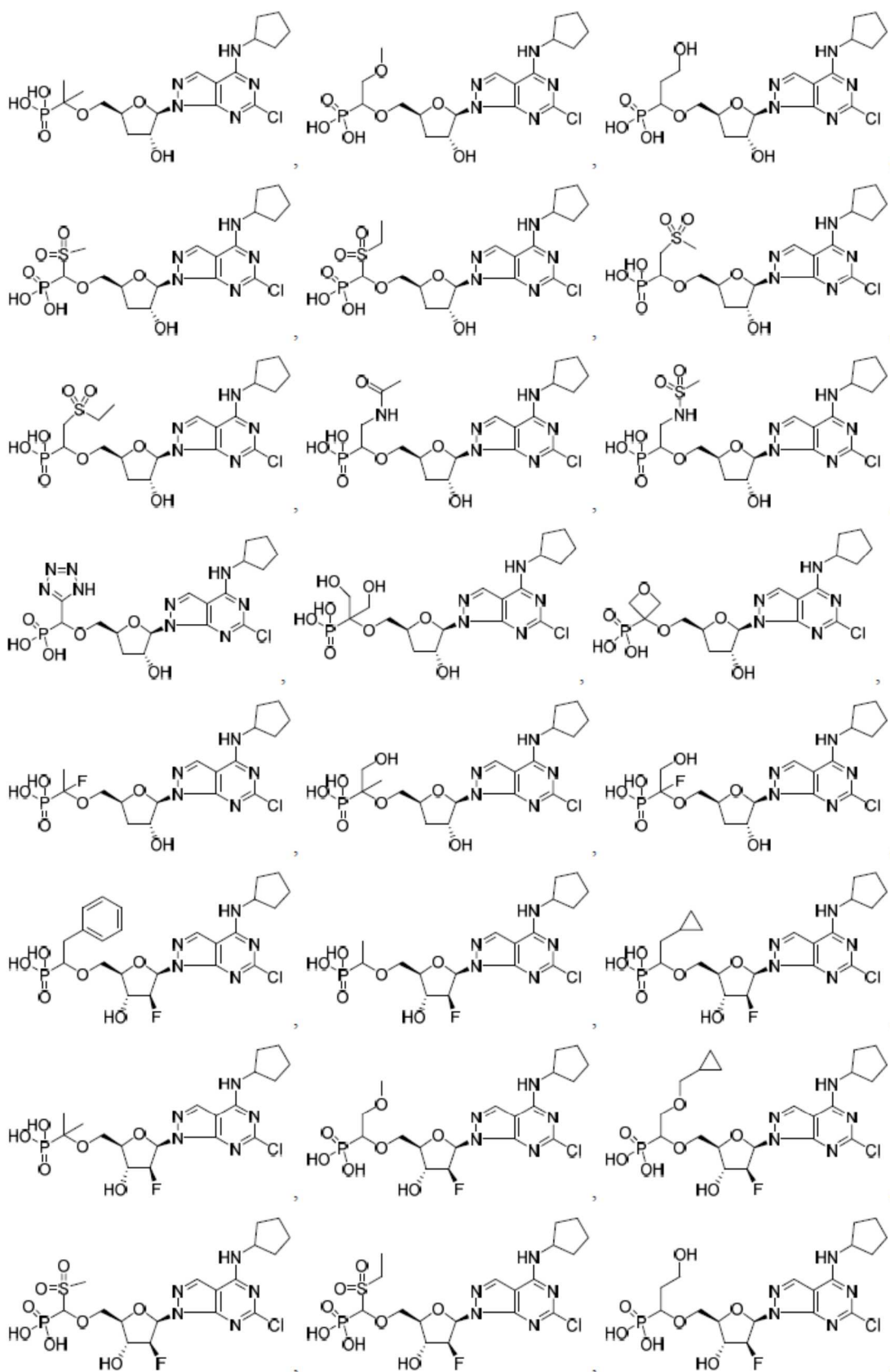


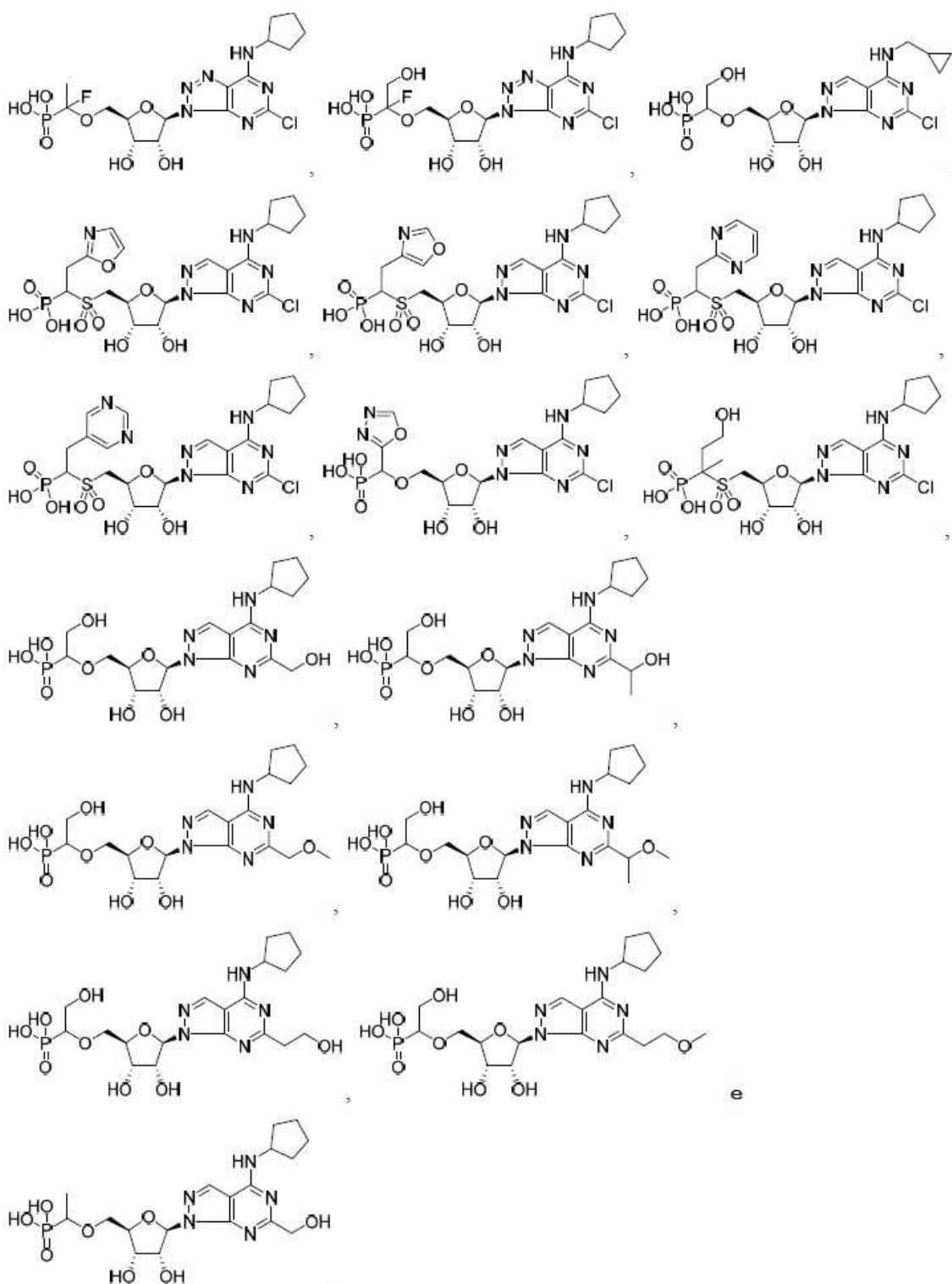




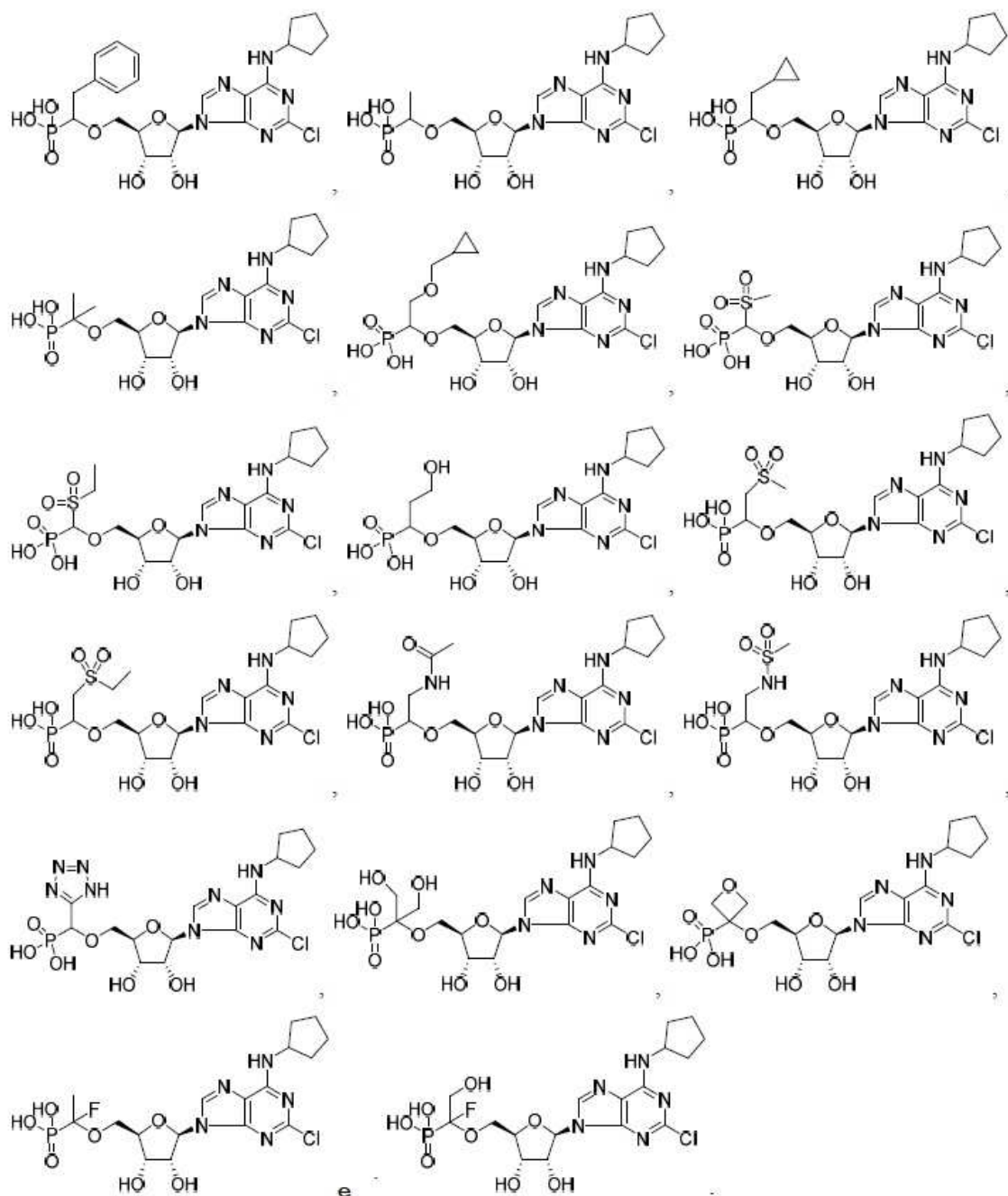
[276] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:



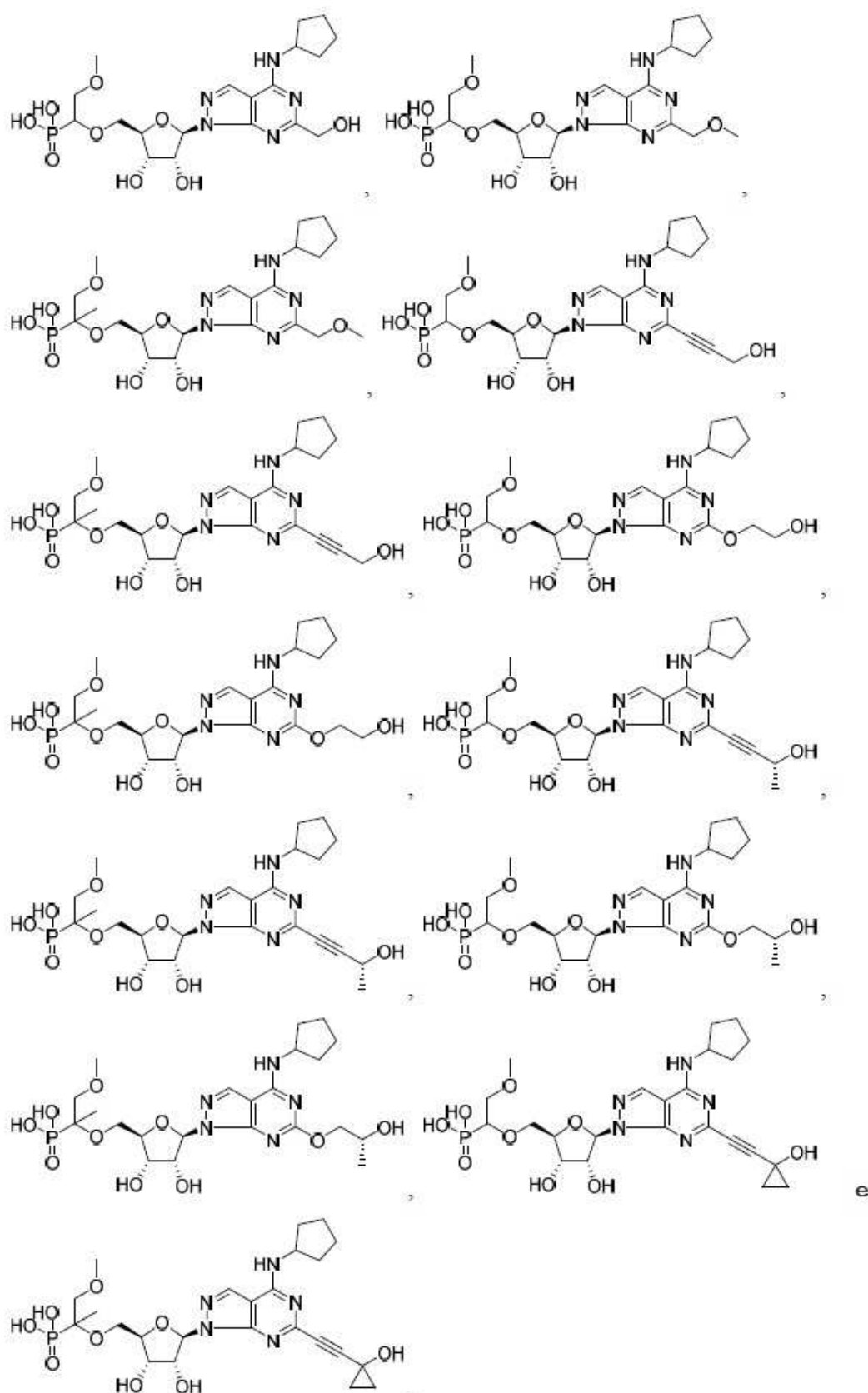




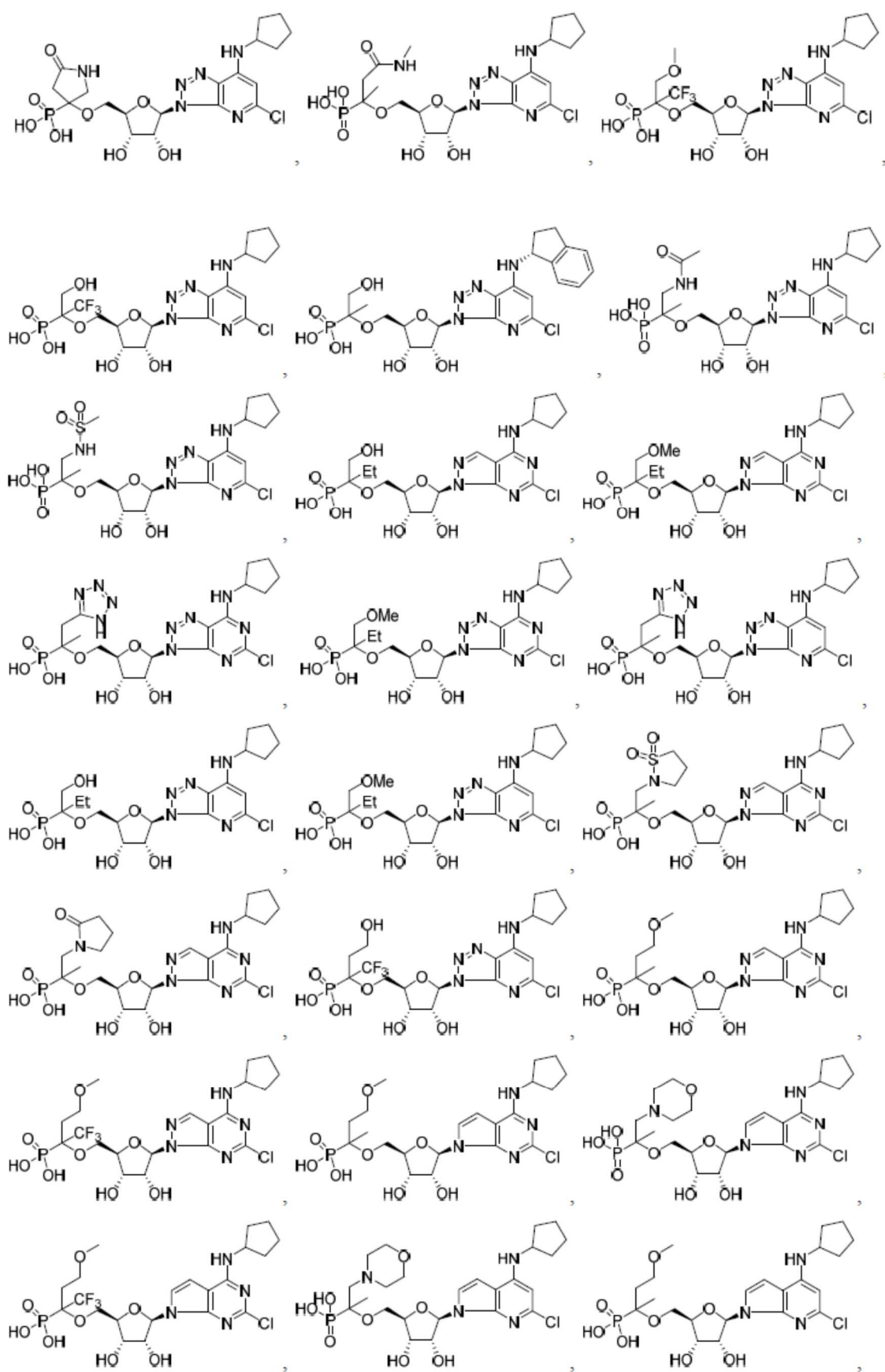
[277] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:

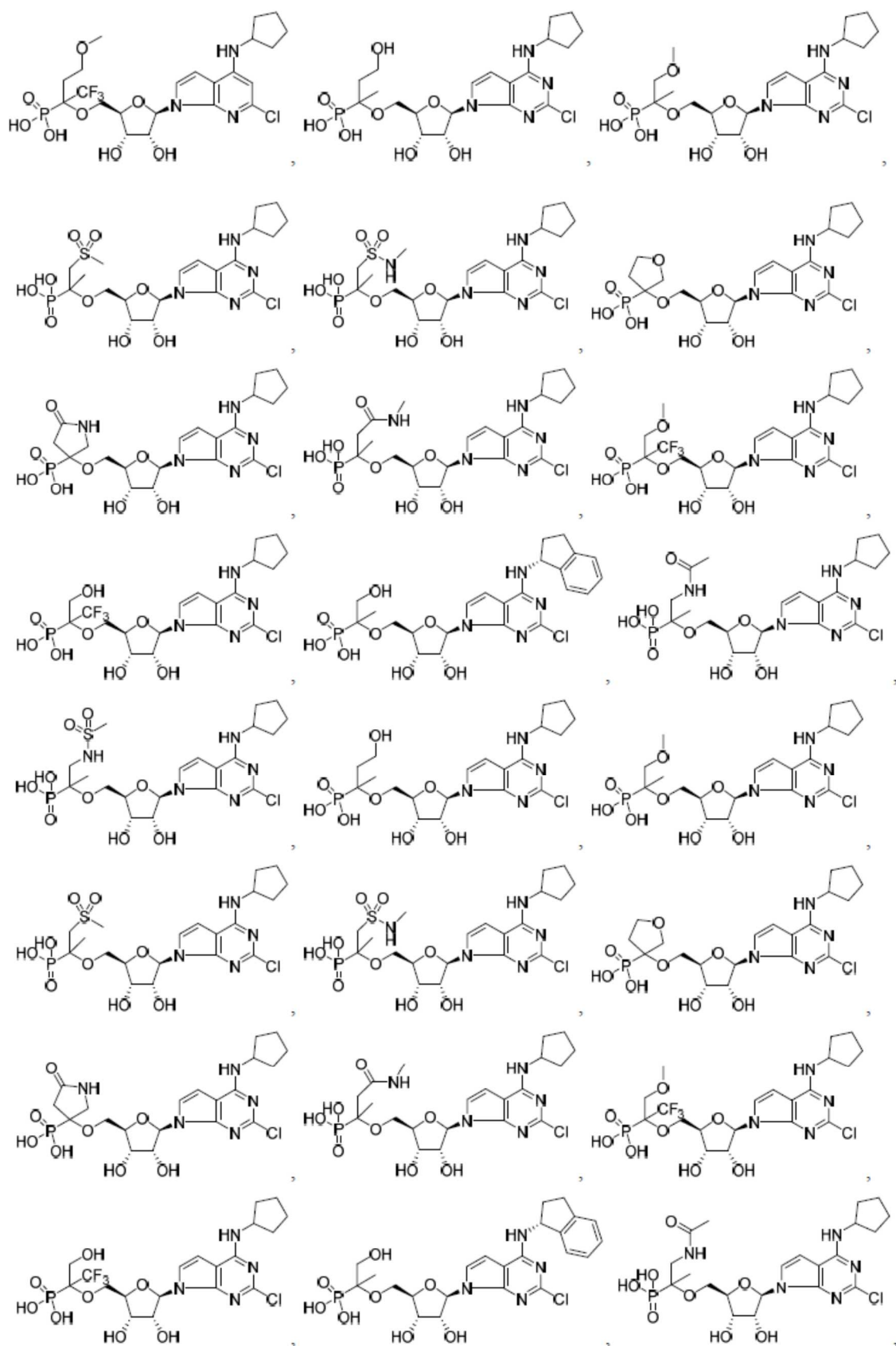


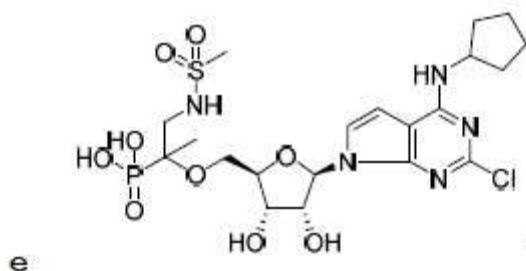
[278] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:



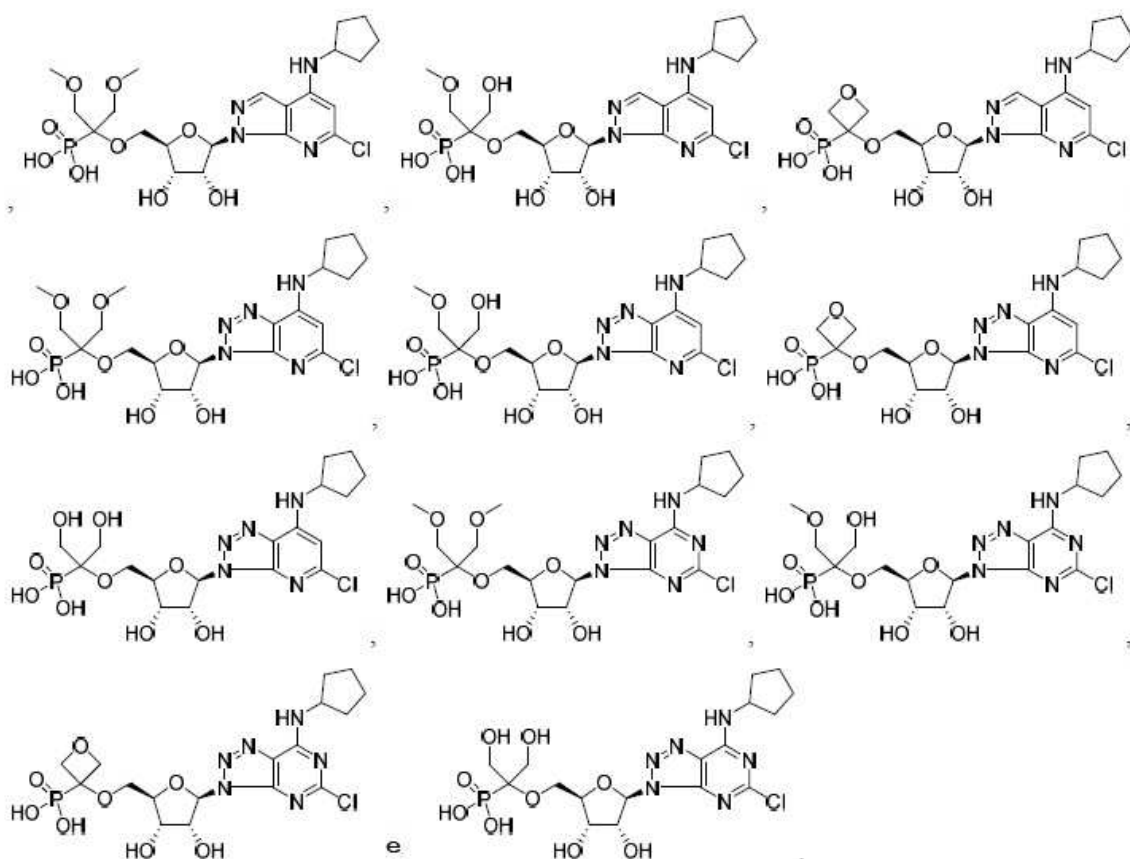
[279] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero



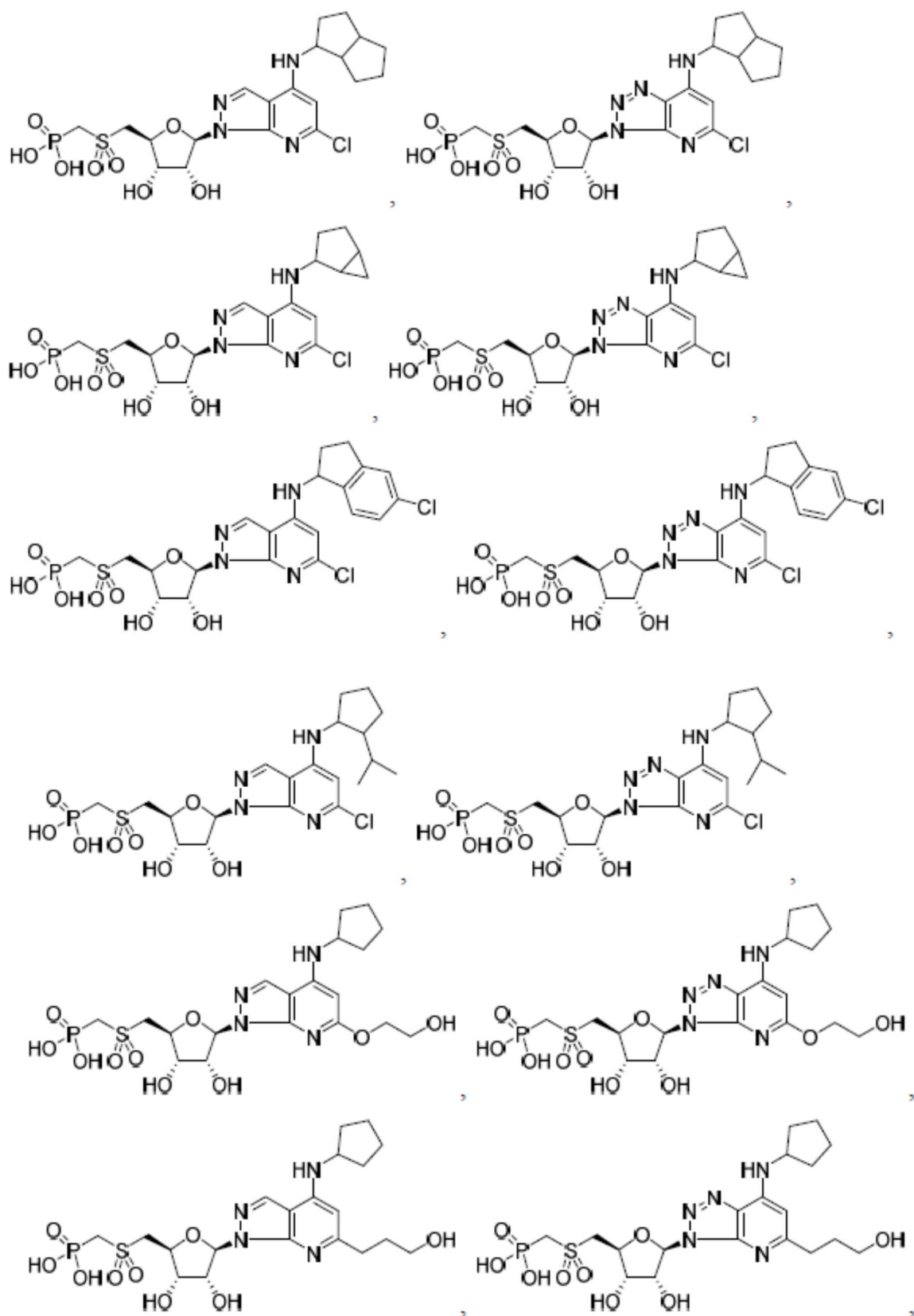


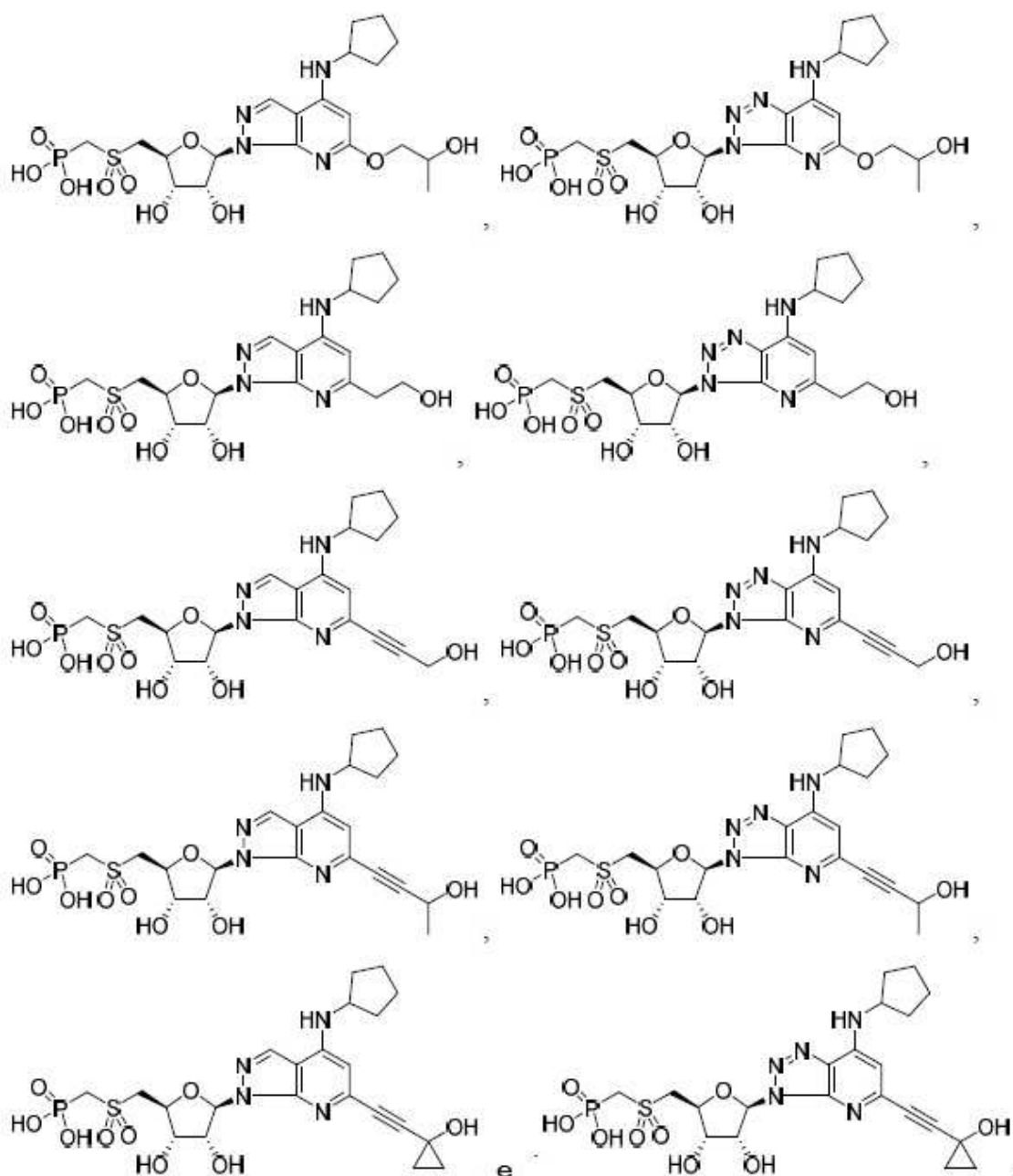


[280] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:

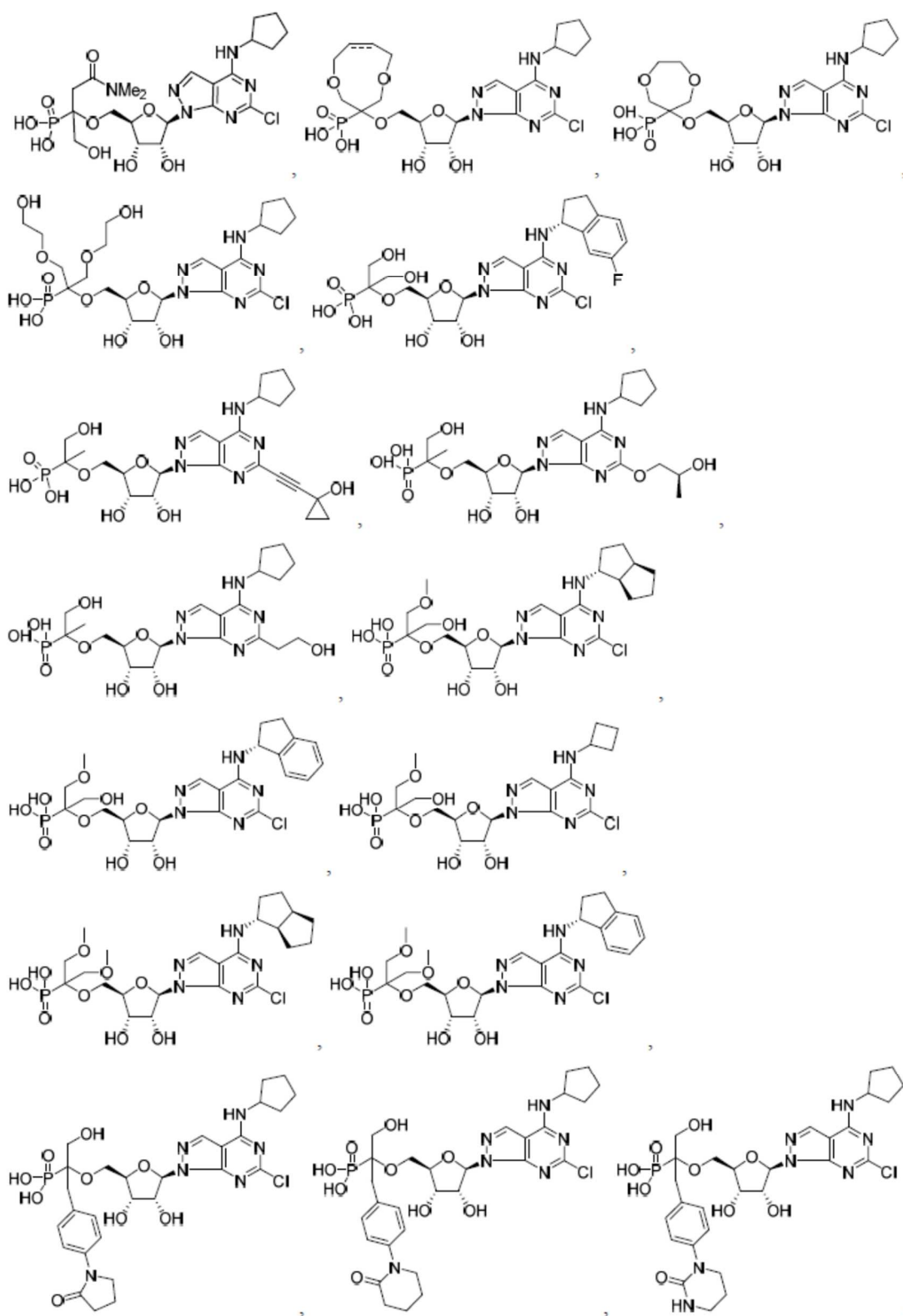


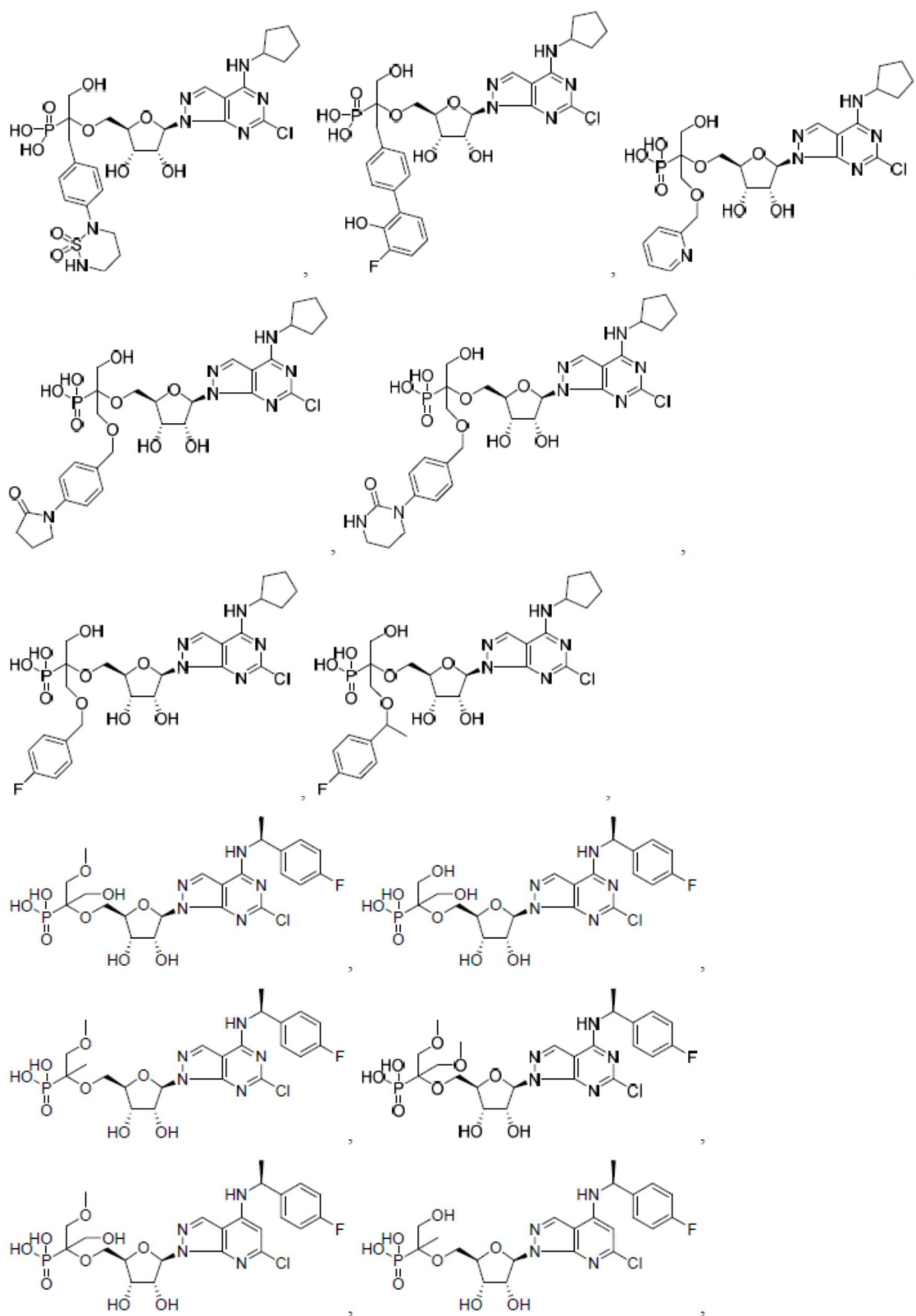
[281] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:

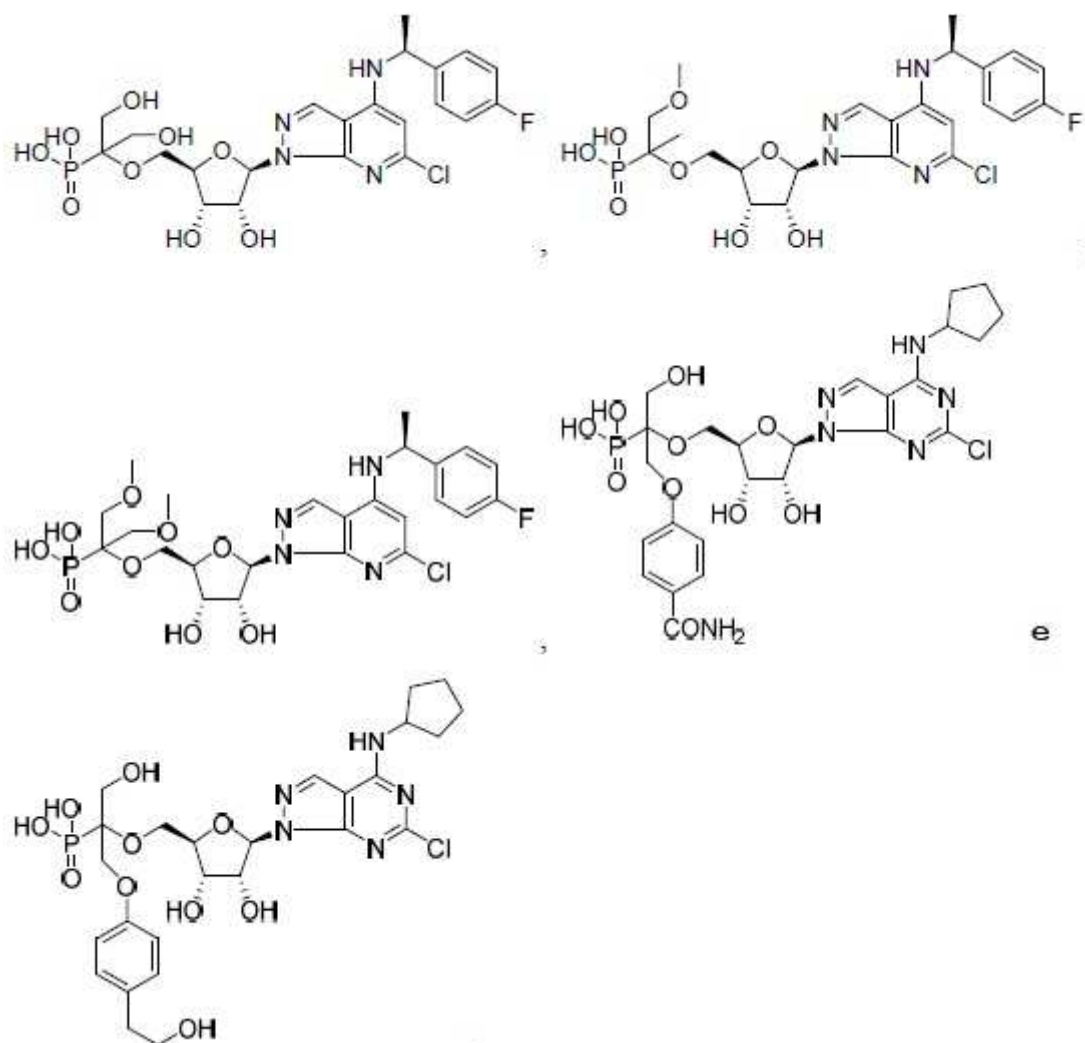




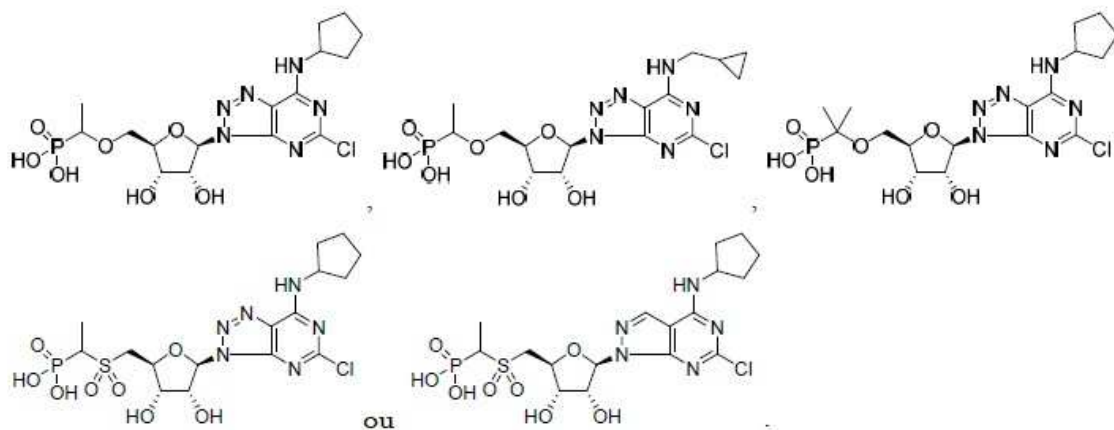
[282] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:







[283] Algumas modalidades consistem em um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, que possuem uma estrutura selecionada de:



Formas adicionais de compostos revelados nesse relatório descritivo

Isômeros/estereoisômeros

[284] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo existem como isômeros geométricos. Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo possuem uma ou mais ligações duplas. Os compostos apresentados nesse relatório descritivo incluem todos os isômeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*) e *zusammen* (*Z*), bem como as misturas correspondentes destes. Em algumas situações, os compostos descritos nesse relatório descritivo possuem um ou mais centros quirais e cada centro existe na configuração *R*, ou configuração *S*. Os compostos descritos nesse relatório descritivo incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, bem como as misturas correspondentes destas. Em modalidades adicionais dos compostos e métodos fornecidos nesse relatório descritivo, misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, resultantes de uma única etapa preparativa, combinação ou interconversão, são úteis para as aplicações descritas nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo são preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação dos enantiômeros opticamente puros. Em algumas modalidades, complexos dissociáveis são preferidos. Em algumas modalidades, os diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos

de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e são separados beneficiando-se dessas diferenças. Em algumas modalidades, os diastereômeros são separados por cromatografia quiral ou, preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base em diferenças na solubilidade. Em algumas modalidades, o enantiômero opticamente puro é então recuperado, juntamente com o agente de resolução.

Compostos marcados

[285] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo existem em suas formas isotopicamente marcadas. Em algumas modalidades, os métodos revelados nesse relatório descritivo incluem métodos de tratamento de doenças por administração desses compostos marcados isotopicamente. Em algumas modalidades, os métodos revelados nesse relatório descritivo incluem métodos de tratamento de doenças por administração desses compostos marcados isotopicamente como composições farmacêuticas. Dessa forma, em algumas modalidades, os compostos revelados nesse relatório descritivo incluem compostos marcados isotopicamente, que são idênticos àqueles citados nesse relatório descritivo, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que possui uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos revelados nesse relatório descritivo, ou um solvato, ou estereoisômero destes, incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, e cloreto, por exemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos descritos nesse relatório

descritivo, e os metabólitos, sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, pró-fármacos, solvato, hidratos ou derivados destes que contêm os isótopos mencionados anteriormente e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do escopo dessa invenção. Certos compostos marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles nos quais isótopos radioativos como, por exemplo, ^3H e ^{14}C , são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição tecidual de fármacos e/ou substratos. Isótopos tritiados, ou seja, ^3H , e carbono-14, ou seja, ^{14}C , são particularmente preferidos por sua facilidade na preparação e capacidade de detecção. Além disso, a substituição com isótopos pesados como, por exemplo, deutério, ou seja, ^2H , produz certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidades de dosagem reduzidas. Em algumas modalidades, o composto isotopicamente marcado ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste é preparado por qualquer método adequado.

[286] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo são marcados por outros meios incluindo, sem limitação, o uso de cromóforos ou porções fluorescentes, marcadores bioluminescentes ou marcadores quimioluminescentes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

[287] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo existem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos revelados nesse relatório descritivo incluem métodos de tratamento de doenças por administração desses sais

farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos revelados nesse relatório descritivo incluem métodos de tratamento de doenças por administração desses sais farmaceuticamente aceitáveis as composições farmacêuticas.

[288] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo possuem grupos ácidos ou básicos e, portanto, reagem com qualquer uma de diversas bases inorgânicas ou orgânicas, e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, esses sais são preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos revelados nesse relatório descritivo, ou reagindo-se separadamente um composto purificado em sua forma livre com um ácido ou base adequada, e isolando-se o sal assim formado.

[289] Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles sais preparados por reação dos compostos descritos nesse relatório descritivo com um mineral, ácido orgânico, ou base inorgânica, esses sais incluindo acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloreto, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, diidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, mandelato, metafosfato,

metanossulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 1-naftalenossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirossulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanossulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato-undeconato e xilenossulfonato.

[290] Além disso, os compostos descritos nesse relatório descritivo podem ser preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável incluindo, sem limitação, ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico e semelhantes; e ácidos orgânicos como, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicohéptônico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico,

ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico e ácido mucônico.

[291] Em algumas modalidades, aqueles compostos descritos nesse relatório descritivo que compreendem um grupo ácido livre reagem com uma base adequada, por exemplo, o hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de um cátion de metal farmacologicamente aceitável, com amônia, ou com uma orgânico amina primária, secundária, terciária ou quaternária farmacologicamente aceitável. Sais representativos incluem os sais de metal alcalino ou alcalino terroso, como sais de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio, e sais de alumínio e semelhantes. Exemplos ilustrativos de bases incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio, $N^+(C_1-4 \text{ alquil})_4$ e semelhantes.

[292] Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição básica incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e semelhantes. Deve ser subentendido que os compostos descritos nesse relatório descritivo também incluem a quaternização de quaisquer grupos básicos que contêm nitrogênio neles contidos. Em algumas modalidades, produtos hidrossolúveis ou lipossolúveis ou dispersíveis são obtidos por essa quaternização.

Solvatos

[293] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo existem como solvatos. A invenção fornece métodos de tratamento de doenças por administração

desses solvatos. A invenção ainda fornece métodos de tratamento de doenças por administração desses solvatos como composições farmacêuticas.

[294] Solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e, em algumas modalidades, são formados durante o processo de cristalização com solventes farmaceuticamente aceitáveis como, por exemplo, água, etanol e semelhantes. Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoólatos são formados quando o solvente é álcool. Solvatos dos compostos descritos nesse relatório descritivo podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos descritos nesse relatório descritivo. Apenas como exemplo, hidratos dos compostos descritos nesse relatório descritivo podem ser convenientemente preparados por recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos incluindo, sem limitação, dioxano, tetrahidrofurano ou metanol. Além disso, os compostos fornecidos nesse relatório descritivo podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para as finalidades dos compostos e métodos fornecidos nesse relatório descritivo.

Tautômeros

[295] Em algumas situações, os compostos existem como tautômeros. Os compostos descritos nesse relatório descritivo incluem todos os tautômeros possíveis dentro das fórmulas descritas nesse relatório descritivo. Tautômeros são compostos que são interconvertíveis por migração de um átomo de hidrogênio, acompanhado por mudança de uma ligação

simples e ligação dupla adjacente. Em arranjos de ligação nos quais a tautomerização é possível, existirá um equilíbrio químico dos tautômeros. Todas as formas tautoméricas dos compostos revelados nesse relatório descritivo são contempladas. A proporção exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH.

Preparação dos compostos

[296] Os compostos usados nas reações descritas nesse relatório descritivo são feitos de acordo com técnicas de síntese orgânico conhecidas por aqueles habilitados nessa técnica, partindo de substâncias químicas disponíveis comercialmente e/ou de compostos descritos na literatura química. "Substâncias químicas disponíveis comercialmente" são obtidas de fontes comerciais padronizadas, incluindo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluindo Sigma Chemical e Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemanha), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World

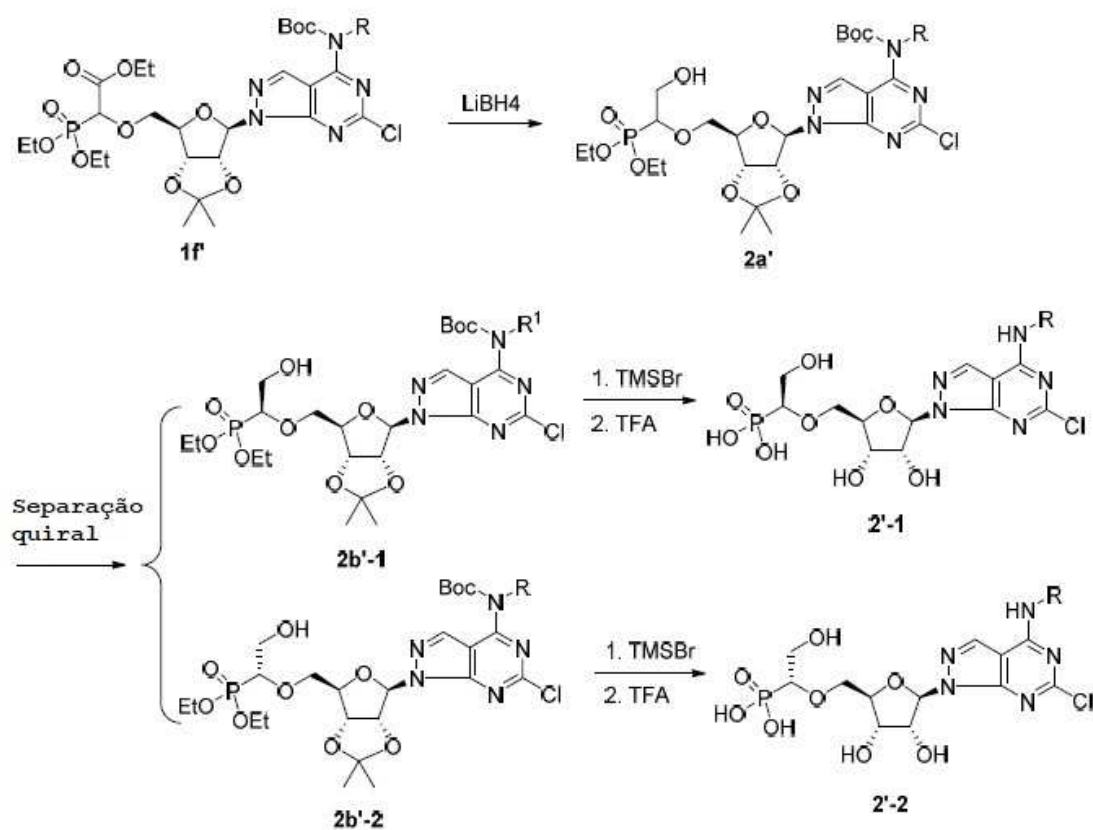
Chemicals, Inc. (Rockville, MD) e Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[297] Livros e tratados de referência adequados que detalham a síntese de reagentes úteis na preparação de compostos descritos nesse relatório descritivo, ou fornecem referências a artigos que descrevem a preparação, incluem por exemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nova York; S.R. Sandler e cols., "Organic Functional Group Preparations", 2ª Edição, Academic Press, Nova York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª Edição, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Edição, John Wiley & Sons, Nova York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Edição, Wiley-Interscience, Nova York, 1992. Livros e tratado de referência adequados adicionais que detalham a síntese de reagentes úteis na preparação de compostos descritos nesse relatório descritivo, ou fornecem referências a artigos que descrevem a preparação, incluem por exemplo, Fuhrhop, J. e Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda Edição Revisada e Aumentada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª Edição (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª Edição (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1;

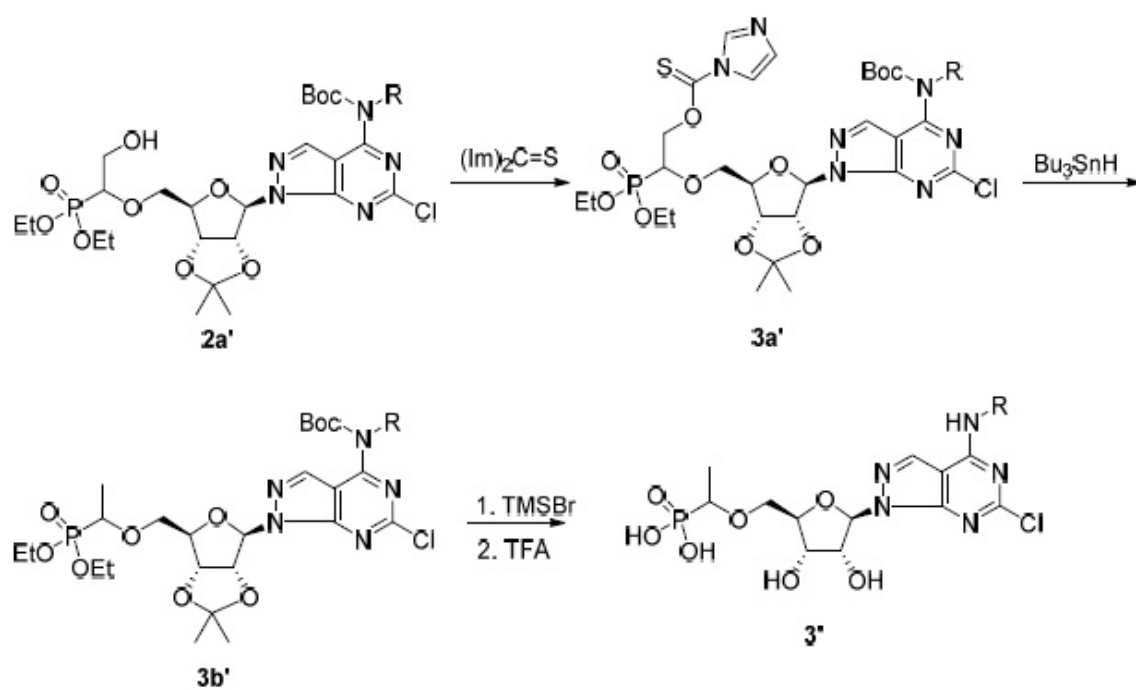
Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª Edição (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª Edição (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, em 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, em mais de 55 volumes; e "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, em 73 volumes.

[298] Reagentes específicos e análogos são opcionalmente identificados por meio dos índices de substâncias químicas conhecidas preparados pelo "Chemical Abstract Service of the American Chemical Society", que estão disponíveis na maioria das bibliotecas públicas e universitárias, bem como por meio de bases de dados *on-line* (contate a "American Chemical Society", Washington, D.C para mais detalhes). Substâncias químicas que são conhecidas, mas não disponíveis comercialmente em catálogos, são opcionalmente preparadas por empresas habituais de síntese química, em que muitas empresas habituais de suprimentos químicos (por exemplo, aquelas listadas acima) fornecem serviços habituais de síntese. Uma referência para a preparação e seleção de sais farmacêuticos dos compostos descritos nesse relatório descritivo é P. H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurique, 2002.

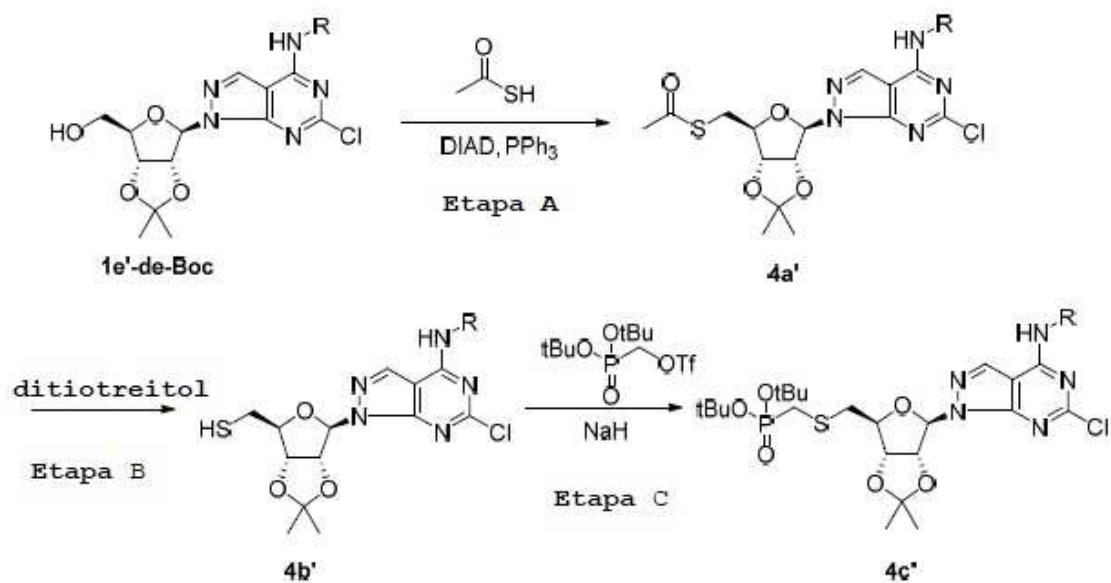
[299] Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse relatório descritivo são preparados como descrito nos



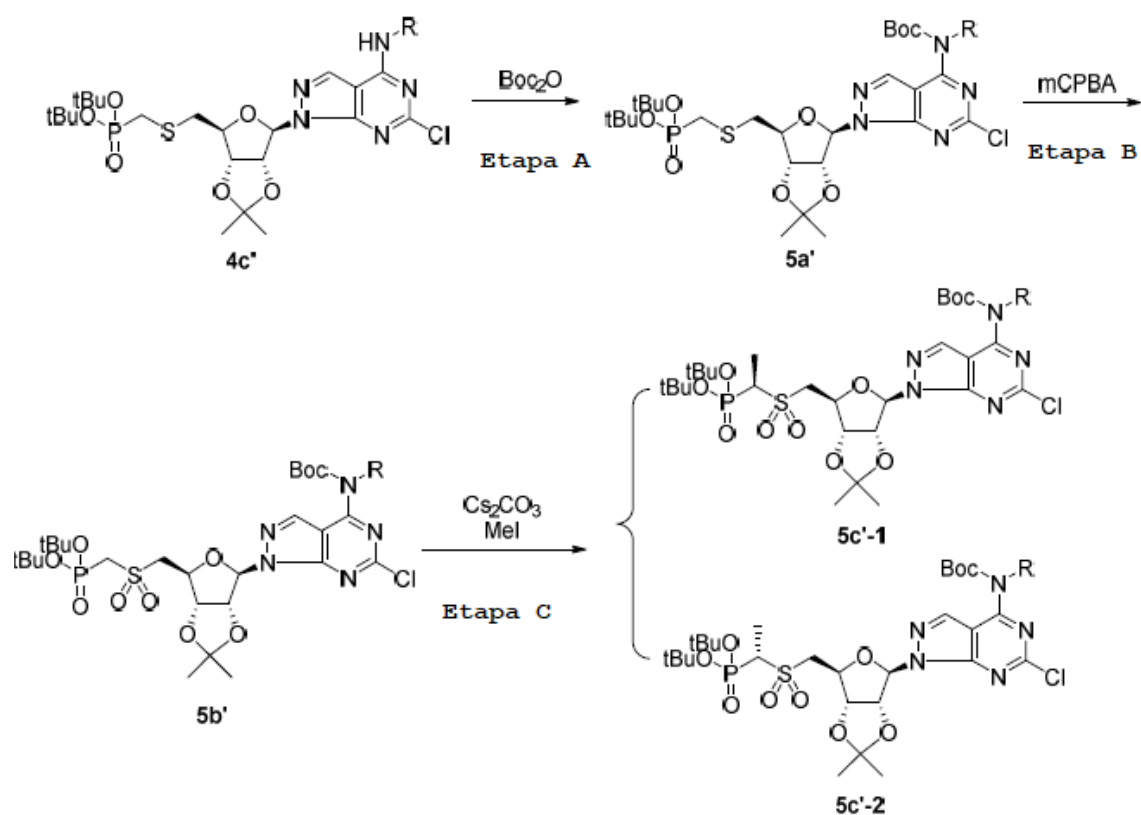
Esquema 3

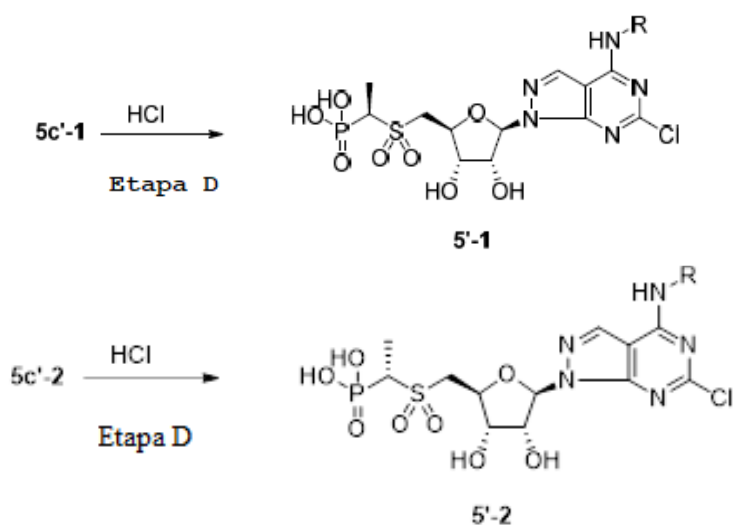


Esquema 4

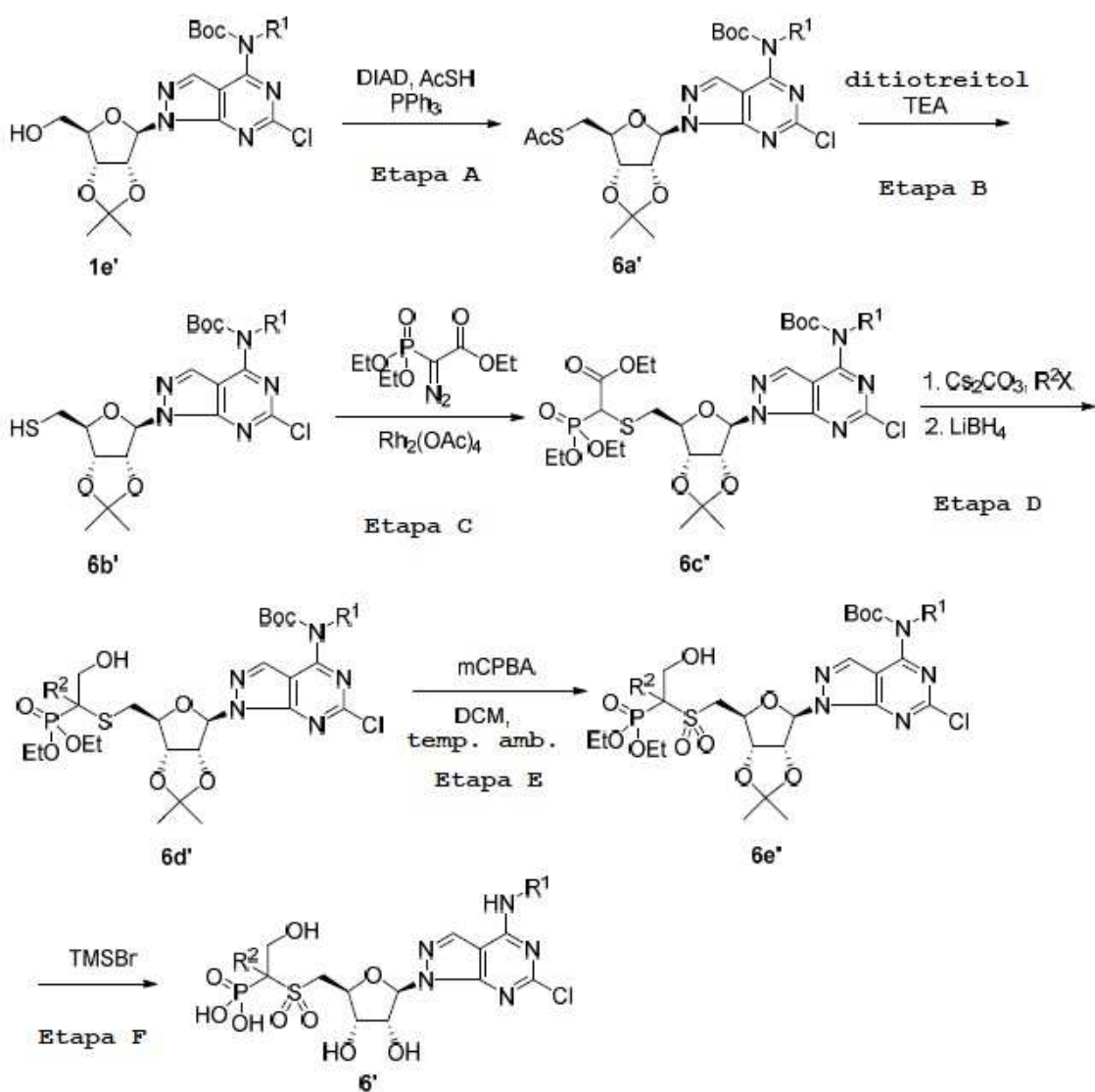


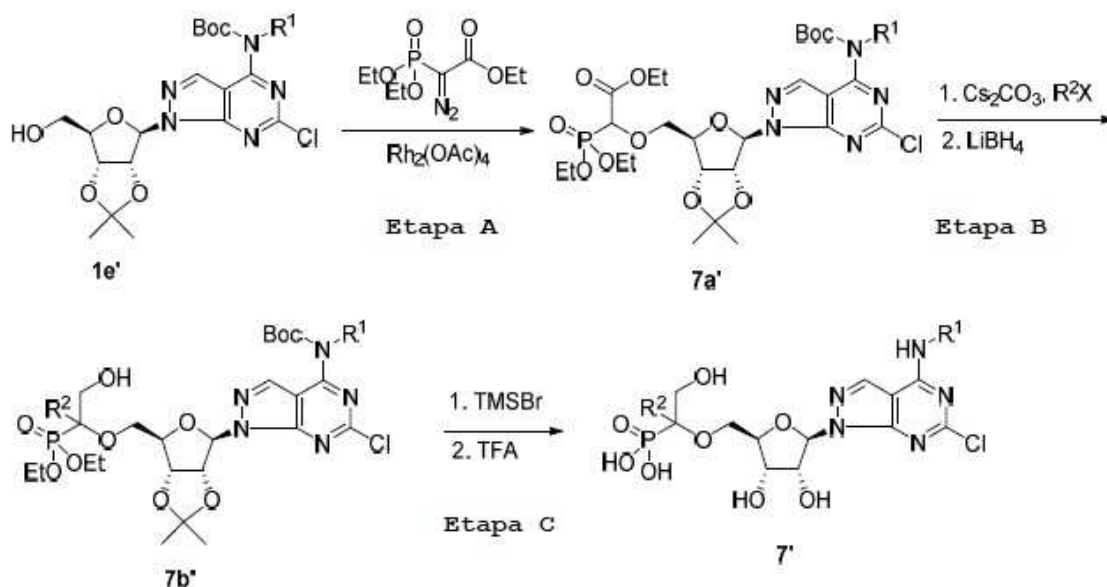
Esquema 5





Esquema 6



Esquema 7**Composições farmacêuticas**

[300] Em certas modalidades, o composto revelado nesse relatório descritivo é administrado como uma substância química pura. Em algumas modalidades, o composto revelado nesse relatório descritivo é combinado com um carreador farmacologicamente adequado ou aceitável (também referido nesse relatório descritivo como um excipiente farmacologicamente adequado (ou aceitável), excipiente fisiologicamente adequado (ou aceitável) ou carreador fisiologicamente adequado (ou aceitável)) selecionado com base em uma via de administração escolhida e prática farmacêutica padronizada como descrito, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (Gennaro, 21^a Edição, Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[301] Conseqüentemente, é fornecida nesse relatório descritivo uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um

sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, junto com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis. O(s) carreador (ou carreadores) (ou excipiente (ou excipientes)) é aceitável ou adequado se o carreador é compatível com os outros ingredientes da composição e não deletério ao receptor (ou seja, ao indivíduo) da composição.

[302] Uma modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste.

[303] Em certas modalidades, o composto revelado nesse relatório descritivo é substancialmente puro, na medida em que ele contém menos do que cerca de 5%, ou menos do que cerca de 1%, ou menos do que cerca de 0,1%, de outras pequenas moléculas orgânicas, por exemplo, intermediários não reagidos ou subprodutos da síntese que são criados, por exemplo, em uma ou mais das etapas de um método de síntese.

[304] As composições farmacêuticas são administradas de uma forma apropriada à doença a ser tratada (ou evitada). Uma dose apropriada e uma duração e frequência de administração adequadas serão determinadas por fatores como, por exemplo, a condição do paciente, o tipo e severidade da doença do paciente, a forma particular do ingrediente ativo, e o método de administração. Em geral, uma dose e regime de tratamento apropriados fornecem a composição (ou composições) em uma quantidade suficiente para fornecer benefício terapêutico e/ou profilático (por exemplo, um desfecho clínico melhorado, por exemplo, remissões completas

ou parciais mais frequentes, ou sobrevida livre de doença e/ou global mais longa, ou uma redução da severidade de sintomas. Doses ótimas são geralmente determinadas com o uso de modelos experimentais e/ou experimentos clínicos. A dose ótima depende da massa corporal, peso ou volume sanguíneo do paciente.

[305] Doses orais tipicamente variam de cerca de 1,0 mg até cerca de 1.000 mg, uma a quatro vezes, ou mais, por dia.

Métodos de tratamento

[306] Os compostos revelados nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, são úteis como inibidores de CD73 e, portanto, úteis no tratamento de doenças ou distúrbios nos quais supostamente a atividade de CD73 participa. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma infecção. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é um distúrbio psiquiátrico.

[307] São revelados nesse relatório descritivo métodos de tratamento de um indivíduo com um distúrbio mediado por CD73, que compreendem a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste.

Câncer

[308] Foi verificado que CD73 está superexpressa em muitas linhagens de células de câncer e tipos de tumor incluindo câncer de mama, câncer cólon-retal, câncer ovariano, câncer gástrico e câncer da vesícula biliar e

associada com prognóstico ruim. Evidências crescentes sugerem que CD73 é uma molécula de proteína crucial no desenvolvimento do câncer.

[309] Níveis de expressão maiores de CD73 estão associados com neovascularização, invasividade, resistência à quimioterapia e metástase tumorais, e com tempo de sobrevida do paciente mais curto no câncer. Em algumas modalidades, os compostos revelados nesse relatório descritivo são úteis na redução de neovascularização, invasividade, resistência à quimioterapia e metástase tumorais, bem como para prolongar o tempo de sobrevida do paciente em pacientes com câncer. Em algumas modalidades, os inibidores de CD73 revelados nesse relatório descritivo são usados para controlar neovascularização, progressão, resistência à quimioterapia e metástase tumorais.

[310] Uma modalidade fornece um método de tratamento de câncer em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste.

[311] Em algumas modalidades, o câncer é câncer resistente à quimioterapia, câncer resistente à radioterapia, câncer resistente à terapia anti-hormonal ou câncer refratário ao tratamento. Em algumas modalidades, o câncer é câncer recidivado, câncer persistente ou câncer recorrente. Outra modalidade fornecida nesse relatório descritivo descreve um método de redução das incidências de recorrência do câncer. Também é fornecido nesse relatório descritivo, em algumas modalidades, um método para o tratamento de um câncer resistente à terapia. Em algumas

modalidades, o câncer é câncer metastático.

[312] Em certas modalidades, o câncer tratável com os métodos fornecidos nesse relatório descritivo inclui, sem limitação, (1) leucemias incluindo, sem limitação, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas como, por exemplo, leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucemia e síndrome mielodisplásica ou um sintoma destas (por exemplo, anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia ou pancitopenia), anemia refratária (RA), RA com sideroblastos em anel (RARS), RA com blastos em excesso (RAEB), RAEB em transformação (RAEB-T), pré-leucemia, e leucemia mielomonocítica crônica (CMML); (2) leucemias crônicas incluindo, sem limitação, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica crônica e leucemia de célula pilosa; (3) policitemia vera; (4) linfomas incluindo, sem limitação, doença de Hodgkin e doença não-Hodgkin; (5) mielomas múltiplos incluindo, sem limitação, mieloma múltiplo latente, mieloma não secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de célula plasmática, plasmocitoma solitário, e plasmocitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenstrom; (7) gamopatia monoclonal de significância indeterminada; (8) gamopatia monoclonal benigna; (9) doença da cadeia pesada; (10) sarcomas do tecido ósseo e conjuntivo incluindo, sem limitação, sarcoma ósseo, osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de célula gigante, fibrossarcoma ósseo, cordoma, sarcoma periósteo, sarcomas de tecido mole, angiossarcoma (hemangiossarcoma), fibrossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, cânceres

metastáticos, neurilenoma, rabdomiossarcoma e sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrais incluindo, sem limitação, glioma, astrocitoma, glioma do tronco cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor não glial, neurinoma do acústico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma e linfoma cerebral primário; (12) câncer de mama incluindo, sem limitação, adenocarcinoma, carcinoma lobular (pequena célula), intraductal carcinoma, câncer de mama medular, câncer de mama mucinoso, câncer de mama tubular, câncer de mama papilar, cânceres primários, doença de Paget e câncer de mama inflamatório; (13) câncer da adrenal incluindo, sem limitação, feocromocitoma e carcinoma adrenocortical; (14) câncer da tireóide incluindo, sem limitação, câncer da tireóide papilar ou folicular, câncer da tireóide medular, e câncer da tireóide anaplásico; (15) câncer pancreático incluindo, sem limitação, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretante de somatostatina e tumor carcinóide ou de célula da ilhota; (16) câncer da hipófise, incluindo, sem limitação, doença de Cushing, tumor secretante de prolactina, acromegalia, e diabetes insípido; (17) câncer ocular, incluindo, sem limitação, melanoma ocular como, por exemplo, melanoma da íris, melanoma coroidal e melanoma do corpo ciliar e retinoblastoma; (18) câncer vaginal incluindo, sem limitação, carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma e melanoma; (19) câncer vulvar incluindo, sem limitação, carcinoma de célula escamosa, melanoma, adenocarcinoma, célula basal carcinoma, sarcoma e doença de Paget; (20) cânceres cervicais incluindo, sem limitação, carcinoma de célula escamosa e adenocarcinoma; (21) câncer uterino

incluindo, sem limitação, carcinoma endometrial e sarcoma uterino; (22) câncer ovariano incluindo, sem limitação, carcinoma ovariano epitelial, tumor borderline, tumor de célula germinativa e tumor estromal; (23) câncer esofágico incluindo, sem limitação, câncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenóide, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmocitoma, carcinoma verrucoso e pequena célula (pequena célula) carcinoma; (24) câncer do estômago incluindo, sem limitação, adenocarcinoma, ulcerante fúngico (polipóide), , de disseminação superficial, de disseminação difusa, linfoma maligno, lipossarcoma, fibrossarcoma e carcinosarcoma; (25) câncer de cólon; (26) câncer retal; (27) câncer do fígado incluindo, sem limitação, carcinoma hepatocelular e hepatoblastoma; (28) câncer da vesícula biliar incluindo, sem limitação, adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas incluindo, sem limitação, papilar, nodular e difuso; (30) câncer de pulmão incluindo, sem limitação, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula escamosa (carcinoma epidermóide), adenocarcinoma, carcinoma de célula grande e câncer de pulmão de pequena célula; (31) câncer testicular incluindo, sem limitação, germinal tumor, seminoma, carcinoma anaplásico, clássico (típico), espermatocítico, não-seminoma, embrionário, carcinoma teratoma e coriocarcinoma (tumor do saco vitelino); (32) câncer de próstata incluindo, sem limitação, adenocarcinoma, leiomiossarcoma e rabdomiossarcoma; (33) câncer do pênis; (34) câncer oral incluindo, sem limitação, carcinoma de célula escamosa; (35) câncer basal; (36) câncer da glândula salivar incluindo, sem limitação, adenocarcinoma, carcinoma

mucoepidermóide, e carcinoma adenocístico; (37) câncer da faringe incluindo, sem limitação, câncer de célula escamosa e verrucoso; (38) câncer de pele incluindo, sem limitação, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa e melanoma, melanoma de disseminação superficial, melanoma nodular, melanoma maligno lentigo e melanoma lentiginoso acral; (39) câncer renal incluindo, sem limitação, câncer de célula renal, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrossarcoma e câncer de célula transicional (da pelve renal e/ou do ureter); (40) tumor de Wilm; (41) câncer da bexiga incluindo, sem limitação, carcinoma de célula transicional, câncer de célula escamosa, adenocarcinoma e carcinossarcoma; (42) cânceres reprodutivos, por exemplo, câncer cervical, câncer do útero, câncer ovariano ou câncer testicular; (43) câncer do esôfago; (44) câncer da laringe; (45) cânceres da cabeça e pescoço (incluindo cânceres da boca, nariz, garganta, laringe, seios ou glândulas salivares); e outros câncer, incluindo, sem limitação, mixossarcoma, sarcoma osteogênico, endoteliossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma da glândula sudorípara, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar e adenocarcinomas papilares (veja Fishman e cols., 1985, "Medicine", 2ª Edição, J.B. Lippincott Co., Philadelphia e Murphy e cols., 1997, "Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery", Viking Penguin, Penguin Books E.U.A., Inc., Estados Unidos da América).

[313] Em certas modalidades, o câncer tratável com os métodos fornecidos nesse relatório descritivo é uma

malignidade hematológica. Em certas modalidades, a malignidade hematológica é uma malignidade de célula T. Em certas modalidades, malignidades de célula T incluem linfoma de célula T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), linfoma de célula grande anaplásica, linfoma angioimunoblástico, linfoma de célula T cutâneo, leucemia/linfoma de célula T do adulto (ATLL), linfoma blástico de célula NK, linfoma de célula T do tipo enteropatia, linfoma de célula T gama-delta hemato-esplênico, linfoma linfoblástico, linfomas de célula NK/T nasal ou linfomas de célula T relacionados ao tratamento.

[314] Em certas modalidades, a malignidade hematológica é uma malignidade de célula B. Em certas modalidades, as malignidades de célula B incluem leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfocítica crônica de alto risco (CLL), linfoma linfocítico pequeno (SLL), linfoma linfocítico pequeno de alto risco (SLL), linfoma folicular (FL), linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), linfoma de célula do manto (MCL), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiplo, linfoma de célula B da zona marginal extranodal, linfoma de célula B da zona marginal nodal, linfoma de Burkitt, linfoma de célula B não-Burkitt de alto grau, linfoma de célula B mediastinal primário (PMBL), linfoma imunoblástico de célula grande, linfoma linfoblástico de precursor B, linfocítica pró-leucemia de célula B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma da zona marginal esplênico, mieloma de célula plasmática, plasmocitoma, linfoma de célula B grande mediastinal

(tímico), linfoma de célula B grande intravascular, linfoma de efusão primária ou granulomatose linfomatóide. Em certas modalidades, a malignidade de célula B é linfoma de célula B grande difuso (DLBCL). Em certas modalidades, a DLBCL é uma DLBCL de célula B ativada (ABC-DLBCL), uma DLBCL do tipo célula B de centro germinal (GBC-DLBCL), uma DLBCL de hit duplo (DH-DLBCL) ou uma DLBCL de hit triplo (TH-DLBCL).

[315] Em certas modalidades, o câncer tratável com os métodos fornecidos nesse relatório descritivo é câncer de pulmão, melanoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer cólon-retal, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar ou câncer de próstata.

Infecções

[316] Vários estudos demonstraram alterações na atividade do eixo CD39/CD73 durante infecções induzidas diversos microorganismos. Uma modalidade fornece um método de tratamento de uma infecção em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste.

[317] Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção viral, uma infecção bacteriana ou uma infecção parasítica.

Infecções parasíticas

[318] Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção parasítica. Em algumas modalidades, a infecção parasítica é causada por infecção do indivíduo com um organismo protozoário. Em algumas modalidades, o organismo protozoário é selecionado do grupo que consiste no gêneros Acanthamoeba, Babesia, Balantidium, Cryptosporidium, Dientamoeba, Eimeria,

Entamoeba, Giardia, Isospora, Leishmania, Naegleria, Neospora, Plasmodium, Sarcocystis, Theileria, Toxoplasma, Trichomonas, Trypanosoma, ou qualquer combinações destes. Em algumas modalidades, a infecção parasítica é causada por uma infecção com *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Em algumas modalidades, a infecção parasítica é toxoplasmose. Em algumas modalidades, a toxoplasmose é aguda toxoplasmose, toxoplasmose latente ou toxoplasmose cutânea.

[319] Toxoplasmose aguda: a toxoplasmose aguda é freqüentemente assintomática em adultos saudáveis. No entanto, os sintomas podem se manifestar e são freqüentemente do tipo influenza: linfonodos inchados, dores de cabeça, febre, fadiga ou dores musculares e dores que duram por um mês ou mais. Raramente um humano com um sistema imune totalmente funcionando desenvolve sintomas severos após infecção. Pessoas com sistemas imunes enfraquecidos provavelmente apresentarão dor de cabeça, confusão, baixa coordenação, convulsões, problemas do pulmão que podem se assemelhar à tuberculose ou pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (uma infecção oportunística comum que ocorre em pessoas com AIDS), ou visão borrada causada por inflamação severa da retina (toxoplasmose ocular). Crianças jovens e pessoas imunocomprometidas, por exemplo, aquelas com HIV/AIDS, aquelas submetidas a certos tipos de quimioterapia, ou aquelas que recentemente receberam um transplante de órgão, podem desenvolver toxoplasmose severa. Em alguns casos, a toxoplasmose causa danos ao cérebro (encefalite) ou aos olhos (retinocoroidite necrotizante). Bebês infectados por meio de transmissão placentária podem nascer com qualquer um desses problemas, ou com malformações

nasais, embora essas complicações sejam raras em recém-nascidos. Os trofozoítos toxoplasmáticos que causam a toxoplasmose aguda são denominados taquizoítos, e são tipicamente encontrados em fluidos corpóreos.

[320] Toxoplasmose latente: em função de sua natureza assintomática, é fácil que um hospedeiro fique infectado com *Toxoplasma gondii* e desenvolva toxoplasmose sem sabê-lo. Embora leves, sintomas do tipo gripe ocorrem durante as primeiras poucas semanas após exposição, a infecção com *T. gondii* não produz prontamente sintomas observáveis em adultos humanos saudáveis. Na maioria das pessoas imunocompetentes, a infecção entra em uma fase latente, durante a qual somente bradizoítos (cistos teciduais) estão presentes; esses cistos teciduais e até mesmo lesões podem ocorrer nas retinas, revestimento alveolar dos pulmões (onde a infecção aguda pode mimetizar uma infecção por *Pneumocystis jirovecii*), coração, músculo esquelético e no sistema nervoso central (SNC), incluindo no cérebro. Cistos se formam no SNC (tecido cerebral) mediante infecção com *T. gondii* e persistem por toda a vida do hospedeiro. A maioria dos bebês que são infectados enquanto no útero não possui sintomas no nascimento, mas podem desenvolver sintomas mais tarde na vida.

[321] Toxoplasmose cutânea: em algumas modalidades, ocorrem lesões de pele ocorrem na forma adquirida da doença, incluindo roséola e erupções do tipo eritema multiforme, nódulos do tipo prurigo, urticária, e lesões maculopapulares. Recém-nascidos podem ter máculas punctatas ou equimoses. O diagnóstico de toxoplasmose cutânea se baseia na forma de taquizoíto de *T. gondii* ser encontrada na

epiderme.

Infecções virais

[322] Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção viral. Em certas modalidades, a infecção viral tratável com os métodos fornecidos nesse relatório descritivo inclui, sem limitação, varicela, gripe (influenza), herpes, vírus da imunodeficiência humana (HIV/AIDS), papilomavírus humano (HPV), mononucleose infecciosa, caxumba, sarampo, rubéola, herpes-zoster, gastroenterite viral (gripe estomacal), hepatite viral, meningite viral e pneumonia viral.

Doenças neurodegenerativas

[323] No sistema nervoso central, a adenosina desempenha um papel crucial no controle de diversas funções neurais. Por meio da ativação de receptores P1, a adenosina está envolvida em diversos processos fisiológicos e patológicos como, por exemplo, regulação do sono, estado e atividade de excitação geral, excitabilidade neuronal local e acoplamento do fluxo sanguíneo cerebral à demanda de energia. Em algumas modalidades, a manipulação da produção de adenosina por meio de inibidores de CD73 possui potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas. Uma modalidade fornece um método de tratamento de uma doença neurodegenerativa em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste. Em certas modalidades, a doença neurodegenerativa tratável com os métodos fornecidos nesse relatório descritivo inclui, sem limitação, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington. Uma modalidade fornece um método de tratamento de um distúrbio

psiquiátrico em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste. Em algumas modalidades, o distúrbio psiquiátrico é esquizofrenia ou autismo.

Terapia combinada

[324] Em certos casos, o composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é administrado em combinação com um segundo agente terapêutico.

[325] Em algumas modalidades, o benefício apresentado por um paciente é aumentado por administração de um dos compostos descritos nesse relatório descritivo com um segundo agente terapêutico (que também inclui a regime terapêutico) que também possui benefício terapêutico.

[326] Em uma modalidade específica, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é co-administrado com um segundo agente terapêutico, em que o composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e o segundo agente terapêutico modulam aspectos diferentes da doença, distúrbio ou condição que está sendo tratada fornecendo, dessa forma, um benefício global maior do que a administração de um dos agentes terapêuticos isoladamente.

[327] Em qualquer caso, independentemente da doença, distúrbio ou condição que está sendo tratada, o benefício

global apresentado pelo paciente é simplesmente aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente apresenta um benefício sinérgico.

[328] Em certas modalidades, dosagens terapeuticamente eficazes diferentes dos compostos revelados nesse relatório descritivo serão utilizadas na formulação de uma composição farmacêutica e/ou em regimes de tratamento quando os compostos revelados nesse relatório descritivo são administrados em combinação com um segundo agente terapêutico. Dosagens terapeuticamente eficazes de fármacos e outros agentes para uso em regimes de tratamento combinado são opcionalmente determinadas por meios similares àqueles descritos acima nesse relatório descritivo para os próprios ativos. Além disso, os métodos de prevenção/tratamento descritos nesse relatório descritivo englobam o uso de dosagem metronômicas, ou seja, fornecendo doses menores, mais freqüentes, a fim de minimizar os efeitos colaterais tóxicos. Em algumas modalidades, um regime de tratamento combinado engloba regimes de tratamento nos quais a administração de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é iniciado antes, durante ou depois do tratamento com um segundo agente descrito nesse relatório descritivo, e continua até qualquer momento durante o tratamento com o segundo agente ou após o término do tratamento com o segundo agente. Ele também inclui tratamentos nos quais um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, e o segundo agente sendo usados em combinação são administrados

simultaneamente ou em tempos diferentes e/ou em intervalos decrescentes ou crescentes durante o período de tratamento. O tratamento combinado ainda inclui tratamentos periódicos que começam e terminam em vários momentos para ajudar com o gerenciamento clínico do paciente.

[329] Subentende-se que o regime de dosagem para tratar, evitar ou melhorar a condição (ou condições) para a qual se busca alívio é modificado de acordo com diversos fatores (por exemplo, a doença, distúrbio ou condição da qual o indivíduo sofre; a idade, peso, sexo, dieta e condição médica do indivíduo). Dessa forma, em alguns casos, o regime de dosagem realmente empregado varia e, em algumas modalidades, se devia dos regimes de dosagem apresentados nesse relatório descritivo.

[330] Para as terapias combinadas descritas nesse relatório descritivo, as dosagens dos compostos co-administrados variam dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da doença ou condição que está sendo tratada, e assim por diante. Em modalidades adicionais, quando co-administrado com um segundo agente terapêutico, o composto fornecido nesse relatório descritivo é administrado simultaneamente com o segundo agente terapêutico, ou seqüencialmente.

[331] Em terapias combinadas, os múltiplos agentes terapêuticos (um dos quais é um dos compostos descritos nesse relatório descritivo) são administrados em qualquer ordem ou até mesmo simultaneamente. Se a administração é simultânea, os múltiplos agentes terapêuticos são fornecidos, apenas como exemplo, em uma forma única, unificada, ou em múltiplas formas (por exemplo, como uma única pílula ou como duas

pílulas separadas).

[332] Os compostos revelados nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, bem como terapias combinadas, são administrados antes, durante ou depois da ocorrência de uma doença ou condição, e o momento da administração da composição que contém um composto varia. Dessa forma, em uma modalidade, os compostos descritos nesse relatório descritivo são usados como um profilático e são administrados continuamente aos indivíduos com uma propensão para desenvolver condições ou doenças a fim de evitar a ocorrência da doença ou condição. Em outra modalidade, os compostos e composições são administrados a um indivíduo durante ou logo que possível após o surgimento dos sintomas. Em modalidades específicas, um composto descrito nesse relatório descritivo é administrado logo que seja praticável após o surgimento de uma doença ou condição ser detectado ou suspeito, e pela duração de tempo necessária para o tratamento da doença. Em algumas modalidades, a duração necessária para o tratamento varia, e a duração do tratamento é ajustada para se adequar às necessidades específicas de cada indivíduo. Por exemplo, em modalidades específicas, um composto descrito nesse relatório descritivo ou uma formulação que contém o composto é administrado por pelo menos 2 semanas, cerca de 1 mês até cerca de 5 anos.

[333] Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um adjuvante. Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente anticâncer. Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um antiemético. Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um

agente antiinfeccioso. Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antiviral. Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antibacteriano.

[334] Em algumas modalidades, o composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é administrado em combinação com um adjuvante. Em uma modalidade, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos nesse relatório descritivo é aumentada por administração de um adjuvante (ou seja, por si próprio o adjuvante possui benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico global para o paciente é aumentado).

[335] Em algumas modalidades, o composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é administrado em combinação com um agente anticâncer.

[336] Em algumas modalidades, o agente anticâncer é a terapia de bloqueio hormonal. Terapia de bloqueio hormonal inclui o uso de agentes que bloqueiam a produção de estrogênios ou bloqueiam os receptores de estrogênio. Em algumas modalidades, a terapia de bloqueio hormonal inclui o uso de moduladores do receptor de estrogênio e/ou inibidores de aromatase. Moduladores do receptor de estrogênio incluem derivados de trifeniletileno (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, 3-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, TAT-59 (um derivado fosforilado de 4-hidroxitamoxifeno) e GW5638 (um derivado de ácido carboxílico de tamoxifeno)); moduladores do receptor

de estrogênio não esteroidais (por exemplo, raloxifeno, LY353381 (SERM3) e LY357489); moduladores do receptor de estrogênio esteroidais (por exemplo, ICI-182.780). Inibidores de aromatase incluem inibidores de aromatase esteroidais e inibidores de aromatase não esteroidais. Inibidores de aromatase esteroidais incluem, sem limitação, exemestano. Inibidores de aromatase não esteroidais incluem, sem limitação, anastrozol e letrozol.

[337] Em certas modalidades, os compostos revelados nesse relatório descritivo são usados em combinação com uma ou mais imunoterapias passivas incluindo, sem limitação, fármacos de anticorpo monoclonal *naked* e fármacos de anticorpo monoclonal conjugado. Exemplos de fármacos de anticorpo monoclonal *naked* que podem ser usados incluem, sem limitação, rituximab, um anticorpo contra o antígeno de CD20; trastuzumab, um anticorpo contra a proteína HER2; alemtuzumab, um anticorpo contra o antígeno de CD52; cetuximab, um anticorpo contra a proteína EGFR; e bevacizumab, que é um inibidor antiangiogênese da proteína VEGF.

[338] Exemplos de anticorpos monoclonais conjugados incluem, sem limitação, anticorpo ibritumomab radiomarcado tiuxetan; anticorpo radiomarcado tositumomab; e imunotoxina gemtuzumab ozogamicina, que contém caliqueamicina; BL22, um conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD22-imunotoxina; anticorpos radiomarcados como, por exemplo, OncoScint (Marca Registrada) e ProstaScint (Marca Registrada); brentuximab vedotin; e ado-trastuzumab entansina.

[339] Exemplos adicionais de anticorpos terapêuticos que podem ser usados incluem, sem limitação, abciximab, um

anticorpo contra o receptor de glicoproteína IIb/IIIa em plaquetas; daclizumab, um imunossupressor, anticorpo monoclonal humanizado anti-CD25; edrecolomab, um anticorpo IgG2a anti-antígeno da superfície celular 17-IA murídeo; BEC2, um anticorpo IgG anti-idiotipo (epitopo GD3) murídeo; IMC-C225, um anticorpo IgG anti-EGFR quimérico; VITAXIN (Marca Registrada) um anticorpo humanizado anti-integrina α Vbeta 3; Campath 1H/1DP-03, um anticorpo IgG1 humanizado anti-CD52; Smart M195, um anticorpo IgG humanizado anti-CD33; epratuzumab, um anticorpo IgG humanizado anti-CD22; Lymphoscan; visilizumab; CM3, um anticorpo humanizado anti-ICAM3; IDEC-114, um anticorpo primatizado anti-CD80; IDEC-131, um humanizado anticorpo anti-CD40L; IDEC-151, um anticorpo primatizado anti-CD4; IDEC-152, um anticorpo primatizado anti-CD23; SMART anti-CD3, uma IgG humanizada anti-CD3; 5G1.1, um anticorpo humanizado anti-fator do complemento 5 (C5); D2E7, um anticorpo humanizado anti-TNF-alfa; CDP870, um fragmento Fab humanizado anti-TNF-alfa; IDEC-151, um anticorpo IgG1 primatizado anti-CD4; MDX-CD4, um anticorpo IgG humano anti-CD4; CD20-estreptavidina (+ biotina-ítrio 90); CDP571, um anticorpo IgG4 humanizado anti-TNF-alfa; LDP-02, um anticorpo humanizado anti-alfa 4-beta-7; OrthoClone OKT4A, um anticorpo IgG humanizado anti-CD4; ANTOVA (Marca Registrada), um anticorpo IgG humanizado anti-CD40L; ANTEGREN (Marca Registrada), um anticorpo IgG humanizado anti-VLA-4; e CAT-152, um anticorpo humano anti-TGF-beta 2.

[340] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico para uso em combinação com um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente

aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, incluem um ou mais dos seguintes: abiraterona; abarelix; adriamicina; actinomicina; acivicina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; alemtuzumab; alopurinol; alitretinoína; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; anastrozol; antramicina; aprepitant; trióxido arsênico; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; cloridrato de bendamustina; benzodepa; bevacizumab; bexaroteno; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina; bortezomib; brequinar sódico; bropirimina; bussulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; capecitabina; cedefingol; cetuximab; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; clofarabina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; cloridrato de daunorrubicina; dactinomicina; darbepoetina alfa; decitabina; degarelix; denileukin diftitox; dexormaplatina; cloridrato de dexrazoxano; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; eltrombopag olamina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; epoetina alfa; erbulozol; cloridrato de erlotinib; cloridrato de esorrubicina; estramustina; fosfato

sódico de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; everolimus; exemestano; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluoruracil; fluorcitabina; fosquidona; fostriecina sódica; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; gemcitabina cisplatina; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxiuréia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetan; idarrubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleucina I1 (incluindo interleucina II recombinante, ou rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gama-1b; iproplatina; cloridrato de irinotecan; ixabepilona; acetato de lanreotida; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolida; leucovorin cálcico; acetato de leuprolida; levamisol; citarabina lipossomal; cloridrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoxsaleno; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina C; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; nilotinib; nocodazol; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; oprelvecina; ormaplatina; oxaliplatina; oxisurano; paclitaxel; palifermina; cloridrato de palonosetron; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed dissódico;

pentostatina; panitumumab; cloridrato de pazopanib; pemetrexed dissódico; plerixafor; pralatrexato; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; quinacrina; cloridrato de raloxifeno; rasburicase; vacina bivalente recombinante contra HPV; vacina quadrivalente recombinante contra HPV; riboprina; rogletimida; rituximab; romidepsina; romiplostim; safingol; cloridrato de safingol; sargramostim; semustina; simtrazeno; sipuleucel-T; sorafenib; esparfosato sódico; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; malato de sunitinib; talisomicina; citrato de tamoxifeno; tecogalan sódico; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temozolomida; temoporquina; temsirolimus; teniposida; teroxirona; testolactona; talidomida; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; cloridrato de topotecan; toremifeno; tositumomab e Iodo I¹³¹ tositumomab; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorelina; cloridrato de tubulozol; uracil mostarda; uredapa; valrubicina; vaporeotida; verteporfina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatina; zinostatina; ácido

zoledrônico; e cloridrato de zorrubicina.

[341] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente alquilantes. Exemplos de agentes alquilantes para uso em combinação com um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, incluem, sem limitação, mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalan etc.), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquila (por exemplo, bussulfan), nitrosouréias (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina etc.), ou triazenos (decarbазina etc.).

[342] Outros agentes que são opcionalmente usados nos métodos e composições descritos nesse relatório descritivo para o tratamento ou prevenção de câncer incluem complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina), antracenodiona (por exemplo, mitoxantrona), uréia substituída (por exemplo, hidroxiuréia), derivado de metil hidrazina (por exemplo, procarbазina), supressor da adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida).

[343] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente imunoterápico. Exemplos de agentes imunoterápicos para uso em combinação com um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, incluem, sem limitação, inibidores do ponto de verificação imunológico (por exemplo, inibidores anti-PD1 e anti-PD-L1), vacinas contra câncer (por exemplo, sipuleucel-T), vírus oncolíticos (por exemplo, Talimogene

Laherparepvec), citocinas (por exemplo, IL-2 e INF-alfa), CAR-células T.

[344] Em algumas modalidades, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é usado em combinação com agentes antieméticos para tratar náuseas ou vômitos, que resultam do uso de um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, agente (ou agentes) anticâncer e/ou radioterapia. Agentes antieméticos incluem, sem limitação: antagonistas do receptor de neuroquinina-1, antagonistas do receptor 5HT3 (por exemplo, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron e zatisetron), agonistas do receptor GABAB (por exemplo, baclofeno), corticosteróides (por exemplo, dexametasona, prednisona, prednisolona, ou outros), antagonistas de dopamina (por exemplo, sem limitação, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), anti-histamínicos (antagonistas do receptor de histamina H1, por exemplo, sem limitação, ciclizina, difenidramina, dimenidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), canabinóides (por exemplo, sem limitação, cannabis, marinol, dronabinol), e outros (por exemplo, sem limitação, trimetobenzamida; gengibre, emetrol, propofol).

[345] Em algumas modalidades, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é usado em combinação com um agente útil no tratamento de anemia. Esse agente de tratamento de anemia é, por exemplo, um

ativador do receptor de eritropoiese contínuo (por exemplo, epoetina- α).

[346] Em algumas modalidades, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é usado em combinação com um agente útil no tratamento de neutropenia. Exemplos de agentes úteis no tratamento de neutropenia incluem, sem limitação, um fator de crescimento hematopoiético que regula a produção e função de neutrófilos como, por exemplo, um fator estimulante de colônia de granulócitos humanos, (G-CSF). Exemplos de um G-CSF incluem filgrastim.

[347] Em uma modalidade, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é administrado a um mamífero em combinação com um fármaco antiinflamatório não-esteroidal (NSAID). NSAIDs incluem, sem limitação: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina-magnésio, salicilato de colina, salicilato de colina-magnésio, salicilato de colina, salicilato de magnésio, salicilato de sódio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, fluorbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, nabutona, cetolorac, cetorolac trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, inibidores específicos para COX-2 (por exemplo, sem limitação, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745 337 e NS398).

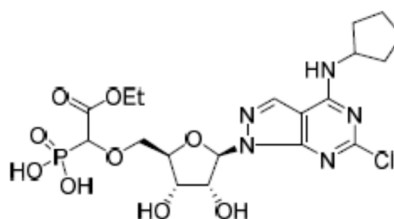
[348] Em algumas modalidades, um composto revelado nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, é usado em combinação com terapia por radiação (ou radioterapia). A radioterapia é o tratamento de câncer e outras doenças com radiação ionizante. A radioterapia é opcionalmente usada para tratar tumores sólidos localizados, por exemplo, cânceres da pele, língua, laringe, cérebro, mama, próstata, cólon, útero e/ou cérvix. Ela também é opcionalmente usada para tratar leucemia e linfoma (cânceres de células formadoras de sangue e do sistema linfático, respectivamente).

EXEMPLOS

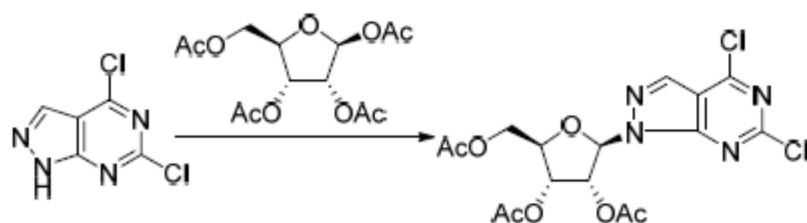
I. Síntese química

[349] Salvo observação em contrário, reagentes e solventes foram usados como recebidos de fornecedores comerciais. Solventes anidros e artigos de vidro secos no forno foram usados para transformações sintéticas sensíveis à umidade e/ou oxigênio. Os rendimentos não foram otimizados. Os tempos de reação são aproximados e não foram otimizados. Cromatografia em coluna e cromatografia de camada delgada (TLC) foram realizadas em sílica gel, salvo observação em contrário.

Exemplo 1. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-2-etóxi-2-oxoetil)fosfônico (1)

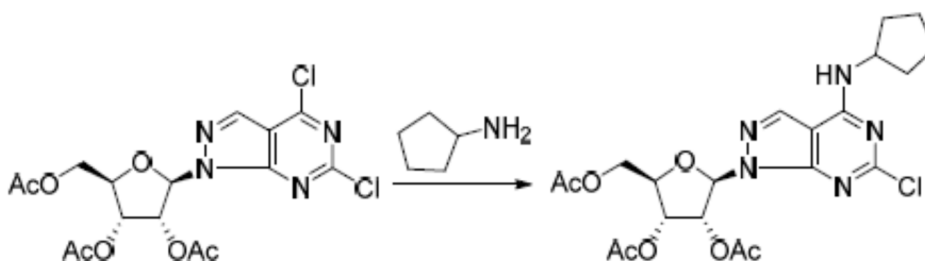


Etapa A: (2R,3R,4R,5R)-2-(acetoximetil)-5-(4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)tetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (1a)



[350] β -D-Ribofuranose 1,2,3,5-tetra-acetato (5,73 g, 17,99 mmol) foi aquecido a 90°C por 10 min, 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,5 g, 17,99 mmol) e SnCl₄ (60 mg) foram adicionado s sucessivamente. Depois da mistura ter sido aquecida a 130°C sob pressão reduzida por 15 min, ela foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com DCM. Os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila de 10:1 até 5:1) para gerar o composto do título (**1a**) (2,4 g, 68%) como um sólido amarelo.

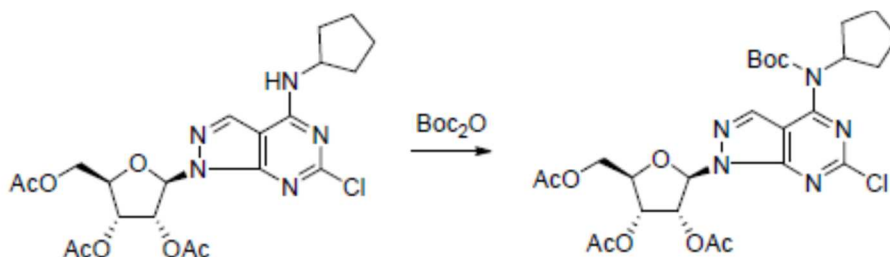
Etapa B: (2R,3R,4R,5R)-2-(Acetoximetil)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)tetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (1b)



[351] A um frasco seco no forno foi adicionado **1a** (5,2 g, 11,63 mmol), seguido por etanol (53,24 ml). A essa solução foi adicionada trietilamina (2,43 ml, 17,44 mmol), seguida

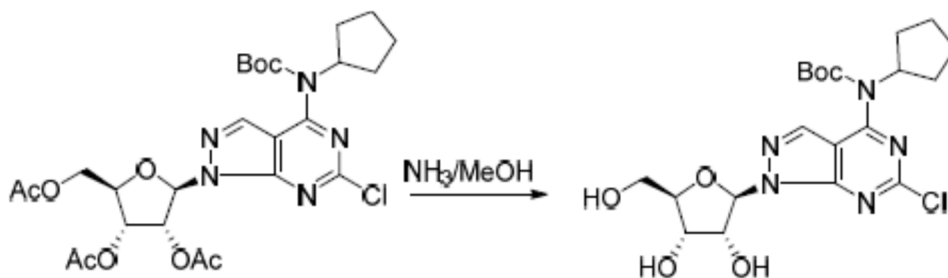
por ciclopentilamina (1,38 ml, 13,95 mmol). Após a mistura ter sido agitada e aquecida a 50°C por 15 min, ela foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (EtOAc 20 a 45% em hexanos, uma eluição de gradiente) para fornecer o composto do título (**1b**) (5,02 g, 87%) como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) = 496,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: (2R,3R,4R,5R)-2-(Acetoximetil)-5-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)tetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (1c**)**



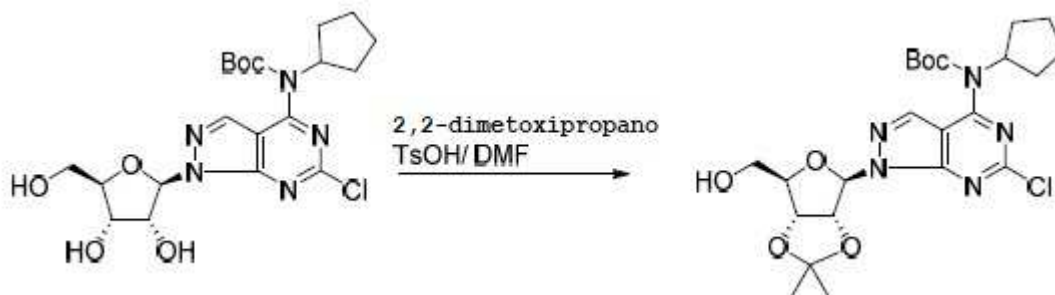
[352] A uma solução de **1b** (12,6 g, 25,4 mmol) em MeCN (120 ml) foi adicionada trietilamina (5,14 g, 50,9 mmol), seguida por dicarbonato de di-terc-butila (44,35 g, 203,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,31 g, 2,54 mmol). A seguir, a mistura foi agitada de um dia para o outro, concentrada e dividida entre EtOAc (50 ml) e NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: 8:1) para fornecer o composto do título (**1c**) (10,56 g, 70% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 596,72 $[M+H]^+$.

Etapa D: terc-Butil (6-cloro-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-diidróxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (1d**)**



[353] A um frasco seco no forno foi adicionado **1c** (10,56 g, 17,78 mmol), seguido por amônia (5,0 M em MeOH, 140 ml) em metanol. A mistura foi agitada de um dia para o outro e depois concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**1d**) (7,39 g, 89% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, ion positivo) = 470,3 $[M+H]^+$.

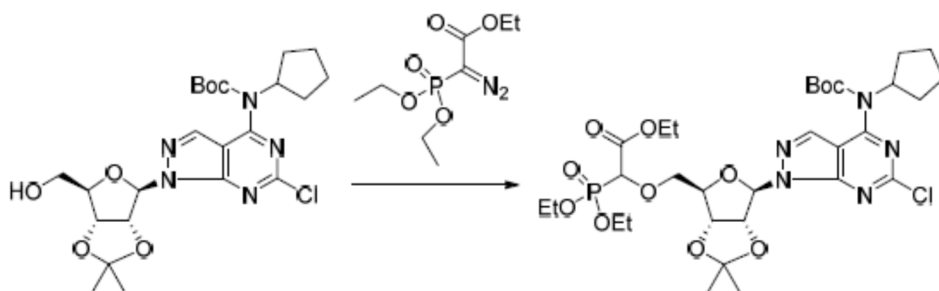
Etapla E. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (1e)



[354] A uma solução de **1d** (7,39 g, 15,75 mmol) e 2,2-dimetoxipropano (4,92 g, 47,27 mmol) em DMF (75 ml) foi adicionado TsOH·H₂O (0,6 g, 3,15 mmol). Após a mistura ter sido agitada a 70°C por 1 h, ela foi resfriada e extinta com NaHCO₃ saturado (100 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas, concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: 8:1) para gerar o composto do

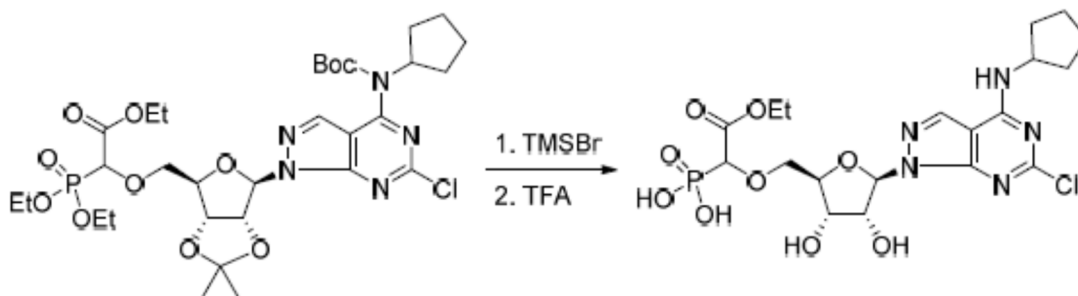
título (**1e**) (5,5 g, 68% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 510,4 $[M+H]^+$.

Etapa F. Etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)acetato (1f**)**



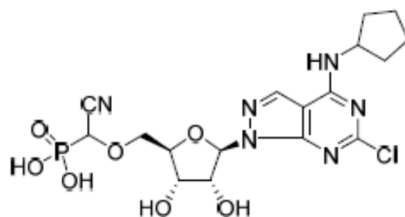
[355] A uma solução de etil 2-diazo-2-(dietoxifosforil)acetato (13,5 g, 54,13 mmol) e **1e** (5,5 g, 10,83 mmol) em tolueno (80 ml) foi adicionado $Rh_2(OAc)_4$ (0,96 g, 2,17 mmol) sob N_2 . Após a mistura ter sido agitada a 95°C de um dia para o outro, ela foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: 5:1) para gerar o composto do título (**1f**) (6g, 76% de rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 732,2 $[M+H]^+$.

Etapa G. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-etóxi-2-oxoetil)fosfônico (1**)**



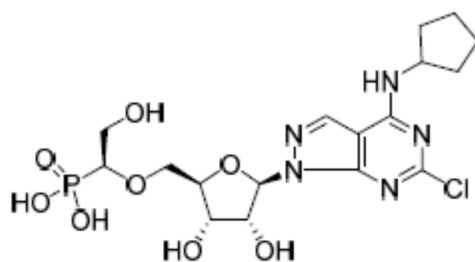
[356] O composto do título foi preparado a partir de **1f** por procedimento similar àquele descrito no Exemplo 3, Etapa C. m/z (ESI, íon positivo) = 536,54 [M+H]⁺.

Exemplo 2. Ácido (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)(ciano)metil)fosfônico (2)

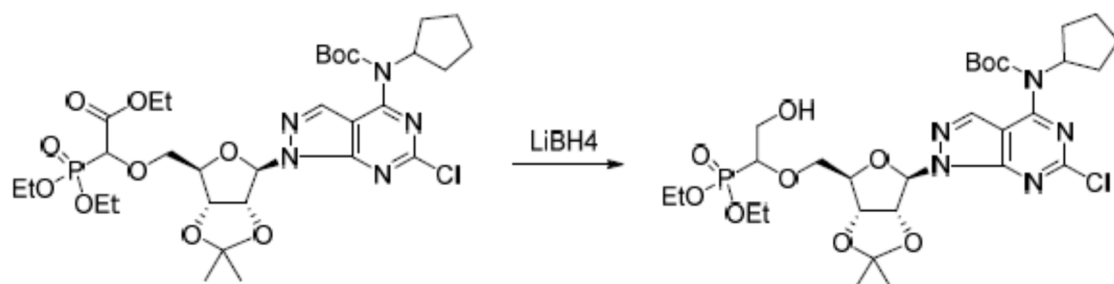


[357] O composto do título foi preparado a partir de **1e** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 1, Etapas F e G, com dietil (ciano(diazo)metil)fosfonato substituindo etil 2-diazo-2-(dietoxifosforil)acetato na Etapa F. m/z (ESI, íon positivo) = 489,15 [M+H]⁺.

Exemplos 3. Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (3)

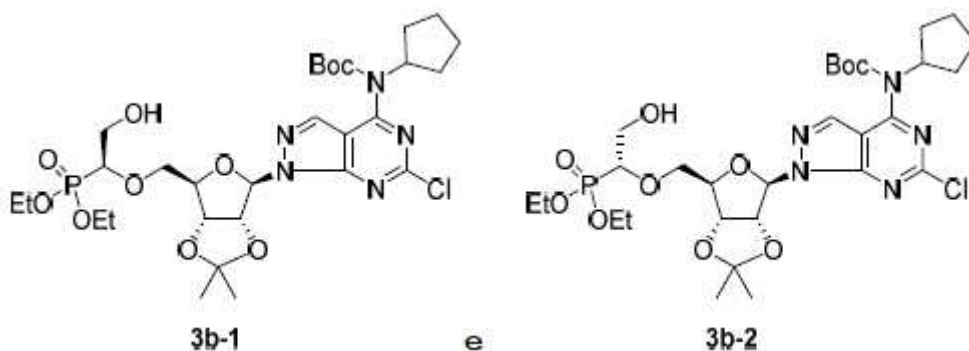


Etapa A. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1-(dietoxifosforil)-2-hidroxietoxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (3a)



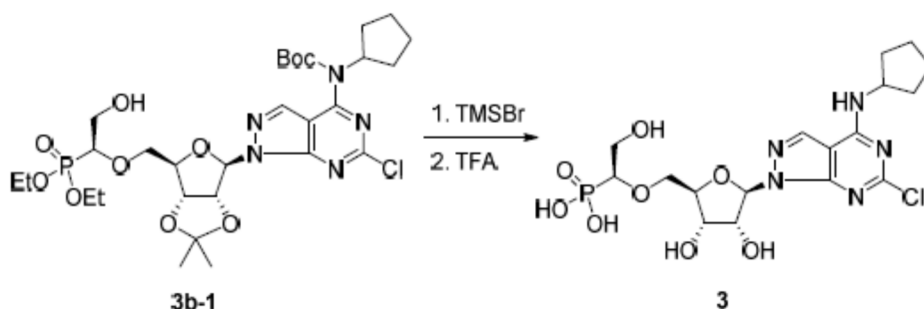
[358] A uma solução de **1f** (3,0 g, 4,11 mmol) em THF (40 ml) foi adicionado LiBH_4 (0,36 g, 16,44 mmol) a 0°C . A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min e depois extinta com NH_4Cl saturado (10 ml). A solução foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada, concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: 2:1) para gerar o composto do título (**3a**) (1,75 g, 62% de rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 690,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-1-(diethoxifosforil)-2-hidroxietoxi)etil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (3b-1) e terc-butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-1-(diethoxifosforil)-2-hidroxietoxi)etil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (3b-2)



[359] **3a** (1,3 g, 1,89 mmol) foi separado por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, EtOH 15% em hexanos com DEA 0,1%) para fornecer o composto do título (**3b-1**) (390 mg, isômero que elui mais rápido) e (**3b-2**) (525 mg, isômero que elui mais lentamente). A estereoquímica do carbono alfa para o centro de fósforo é atribuída arbitrariamente.

Etapa C. Ácido ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (3)

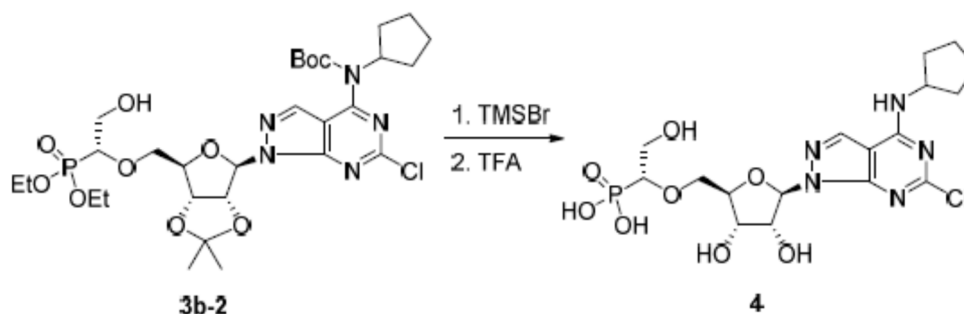


[360] A uma solução de **3b-1** (390 mg, 0,57 mmol) e TEA (2,29 g, 22,67 mmol) em MeCN (10 ml) foi adicionado TMSBr (2,6 g, 17,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e depois foi concentrada sob pressão reduzida para gerar um produto bruto, que foi usado diretamente sem purificação adicional.

[361] A uma solução do produto bruto foi adicionado TFA 50% (15 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 1 h, ela foi diluída com água (6 ml) e MeCN (5 ml). A solução foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título (**3**) (115 mg, 41% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 494,3 [M+H]⁺.

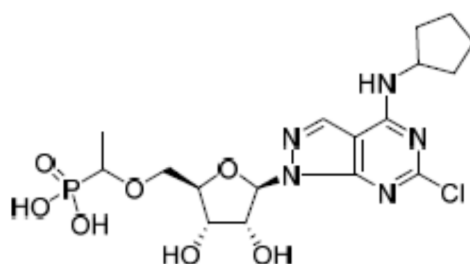
Exemplo 4. Ácido ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-

diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (4)

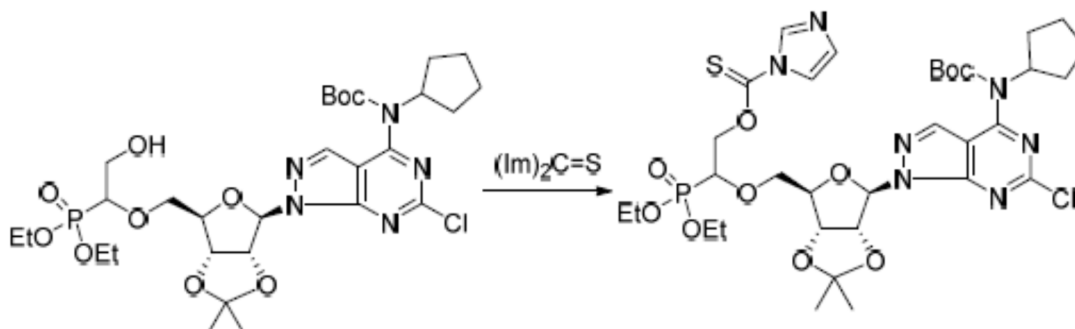


[362] O composto do título foi preparado a partir de **3b-2** por procedimento similar àquele descrito no Exemplo 3, Etapa C. m/z (ESI, íon positivo) = 693,9 [M+H]⁺.

Exemplo 5. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico (5)

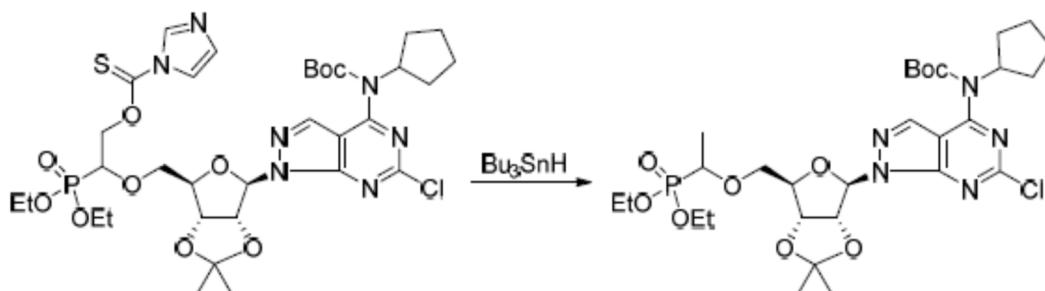


Etapa A. 0-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)etil) 1H-imidazol-1-carbotioato (5a)



[363] A uma solução de **3a** (450 mg, 0,65 mmol) e TEA (66 mg, 0,65 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado (Im)₂CS (1,17 g, 6,5 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois extinta com NH₄Cl saturado (10 ml). A mistura foi extraída com DCM e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**5a**) (260 mg, 56% de rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 800,7 [M+H]⁺.

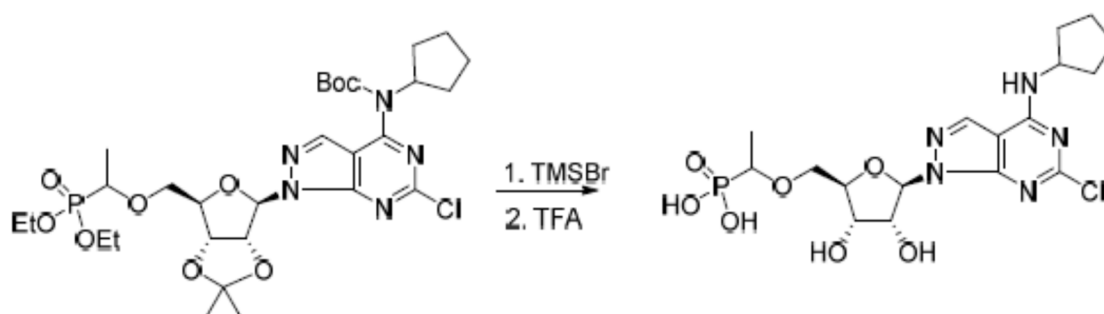
Etapa B. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1-(dietoxifosforil)etóxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (5b)



[364] A uma solução de Bu₃SnH (110 mg, 0,39 mmol) em tolueno (8 ml) foi adicionada uma solução de **5a** (260 mg, 0,33) em tolueno (2 ml). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo. Após a mistura ter sido agitada no refluxo por 2 h, ela foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**5b**) (68 mg, 31% de rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 674,6 [M+H]⁺.

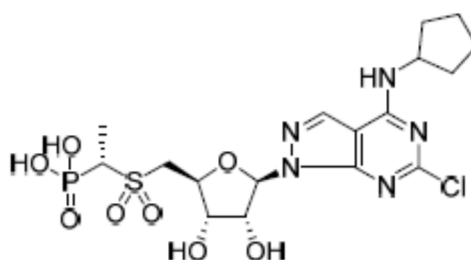
Etapa C. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-

diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfônico (5)

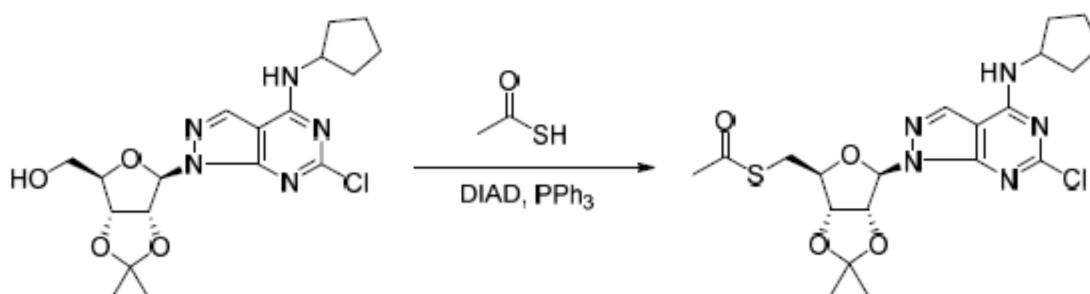


[365] O composto do título foi preparado a partir de **5b** por procedimento similar àquele descrito no Exemplo 3, Etapa C. m/z (ESI, íon positivo) = 478,0 [M+H]⁺.

Exemplo 6. Ácido ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)etil)fosfônico (6)



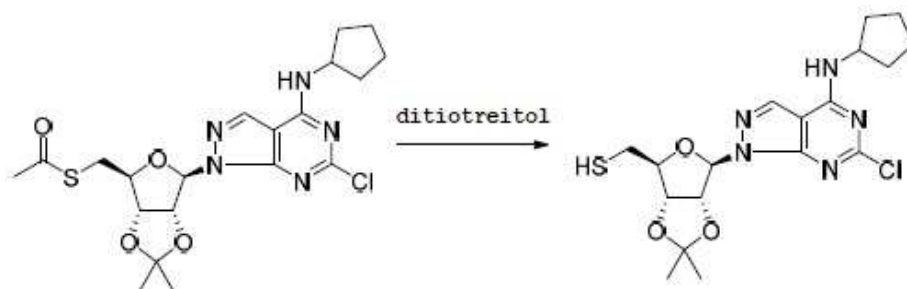
Etapa A. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cloro-4-(ciclopentil(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)etanotioato (6a)



[366] A um frasco seco no forno foram adicionados

azodicarboxilato de diisopropila (1,96 ml, 9,93 mmol) e THF (50 ml) seguido por trifenilfosfino (2.600 mg, 9,93 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada por 5 min e um precipitado branco se formou. À mistura foram adicionados ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (análogo N-Boc-desprotegido de **1e**) (1,85 g, 4,51 mmol) e ácido tioacético (0,71 ml, 9,9 mmol). A mistura foi então agitada de um dia para o outro e foi deixado que aquecesse lentamente até a temperatura ambiente. A mistura transparente foi extinta com trietilamina (0,3 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (*flash*) (EtOAc 10-50%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o produto bruto (**6a**) (2,9 g, 99% de rendimento), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. m/z (ESI, íon positivo) = 468,1 [M+H]⁺.

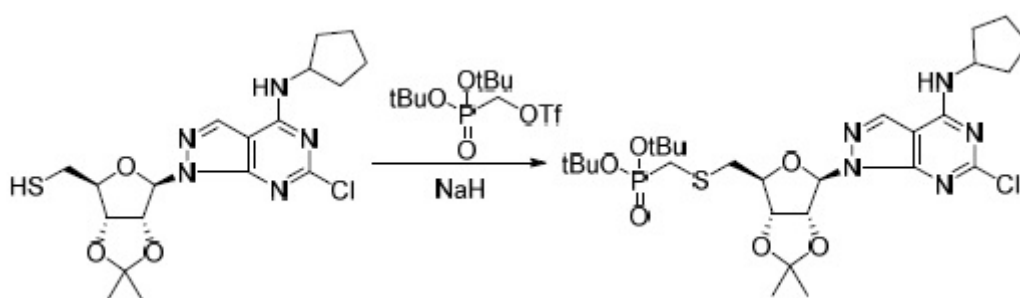
Etapa B. ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanotiol (6b**)**



[367] A um frasco seco no forno foram adicionados **6a** (5,58 g, 11,9 mmol) e metanol (132 ml), seguidos por trietilamina (23,6 ml, 169 mmol) e ditiotreitol (2.300 mg, 14,9 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente.

Após 3 h, a reação foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea (EtOAc 10-50%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**6b**) (3,78 g, 74% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 426,1 $[M+H]^+$.

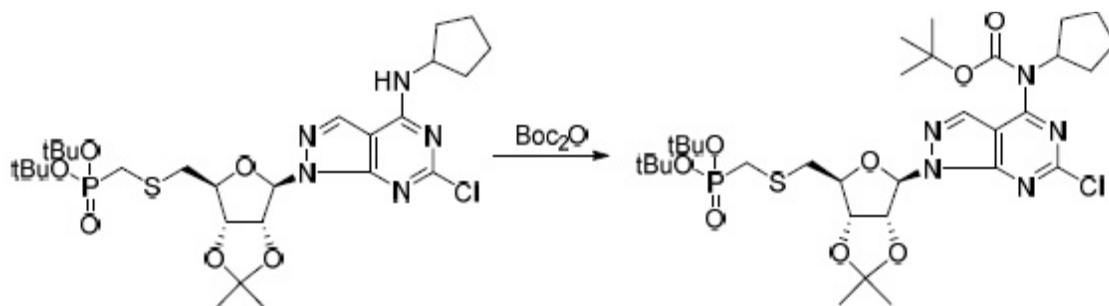
Etapa C. di-terc-Butil (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)tio)metil)fosfonato (6c)



[368] A um frasco seco no forno foram adicionados hidreto de sódio (380 mg, 9,5 mmol) e DMF (50 ml) e o frasco foi resfriado até 0°C. A esse frasco foi adicionado **6b** (3,68 mg, 8,63 mmol) dissolvido em DMF (15 ml). Após 30 min, di-terc-butoxifosforilmetil trifluormetanossulfonato (4,65 g, 11,2 mmol) dissolvido em DMF (4 ml) foi adicionado e foi permitido que a mistura se aquecesse até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. A mistura de reação foi extinta (NH_4Cl saturado) e extraída (EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 50-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para fornecer o composto do título (**6c**) (5,4 g, 99% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 630,2 $[M+H]^+$.

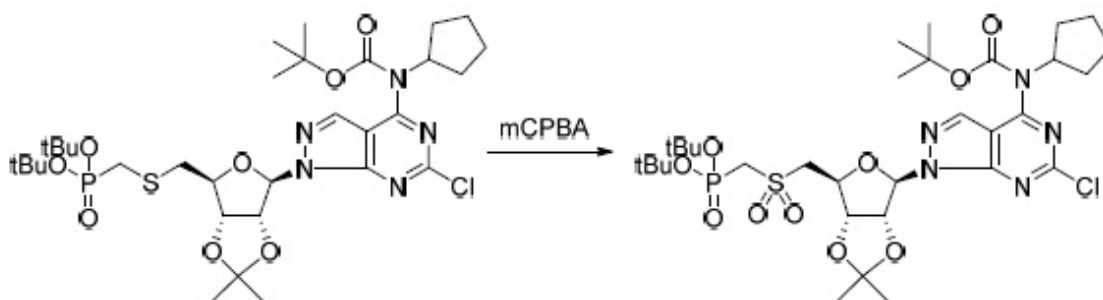
Etapa D. terc-butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((di-terc-butoxifosforil)metil)tio)metil)-2,2-

dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (6d)



[369] A um frasco seco no forno com **6c** (5,4 g, 8,54 mmol) foi adicionado MeCN (77 ml). A essa solução foi adicionada trietilamina (3,57 ml, 25,6 mmol), seguida por dicarbonato de di-terc-butila (5,89 ml, 25,63 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (104 mg, 0,850 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro e depois concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-80%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**6d**) (5,6 g, 90% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 520,2 $[M+H]^+$.

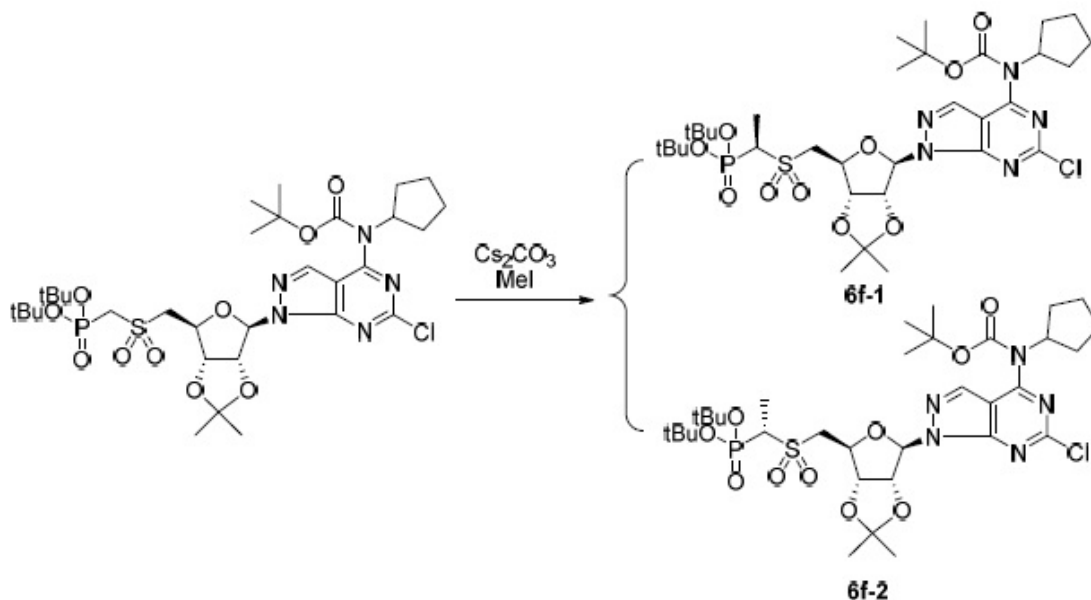
Etapa E. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((di-terc-butoxifosforil)metil)sulfonil)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (6e)



[370] A um frasco seco no forno foi adicionado **6d** (5,6 g, 7,7 mmol), seguido por DCM (100 ml). A essa mistura foi

adicionado *m*CPBA (3,52 g, 15,3 mmol). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 3 h, ela foi extinta com NaHCO₃ saturado e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-80%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**6e**) (4,8 g, 6,3 mmol, 82% de rendimento). *m/z* (ESI, íon positivo) = 552,1 [M+H]⁺.

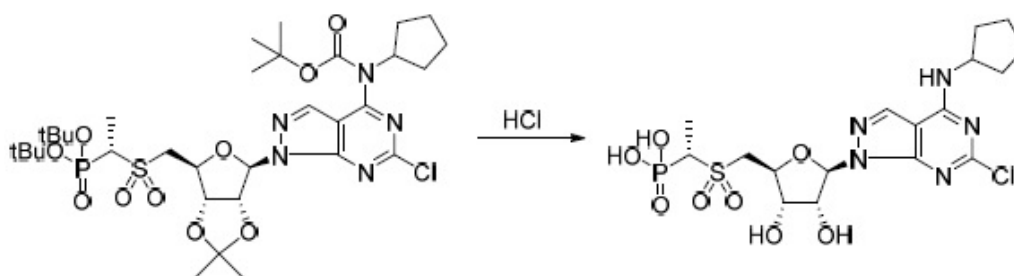
Etapa F. *tert*-Butil (6-cloro-1-((3*R*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-(((*R*)-1-(di-*tert*-butoxifosforil)etil)sulfonil)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (6*f*-1) e *tert*-butil (6-cloro-1-((3*R*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-(((*S*)-1-(di-*tert*-butoxifosforil)etil)sulfonil)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (6*f*-2)



[371] A um frasco seco no forno foi adicionado **6e** (187 mg, 0,24 mmol), seguido por DMF (7,5 ml). A essa solução foi adicionado carbonato de cézio (168 mg, 0,52 mmol) e a solução

foi agitada por 20 min. A seguir, iodeto de metila (0,03 ml, 0,52 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 45°C por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-50%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**6f-2**) (56,7 mg, isômero que elui mais rápido) e (**6f-1**) (58 mg, composto que elui mais lentamente). m/z (ESI, íon positivo) = 566,0 [M-2tBu-Boc+4H]⁺. A estereoquímica do carbono alfa para o centro de fósforo é atribuída arbitrariamente.

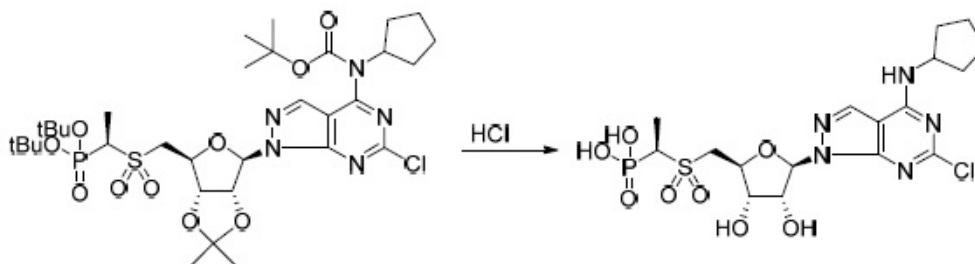
Etapa G. Ácido ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)etil)fosfônico (6)



[372] Ao frasco contendo **6f-2** foi adicionado hexaflúor-2-propanol (HFIPA) (2 ml, 19 mmol), seguido por água (0,15 ml, 8,2 mmol) e ácido clorídrico (4 M em dioxano, 0,15 ml, 0,59 mmol). A seguir, a mistura foi agitada por 30 min, ela foi extinta com NH₄OH saturado (0,2 ml). A mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (ACN 0-65%/H₂O com TFA 0,1%) para gerar o sal de TFA do composto do título (**6**) (29 mg, 63% de rendimento). m/z

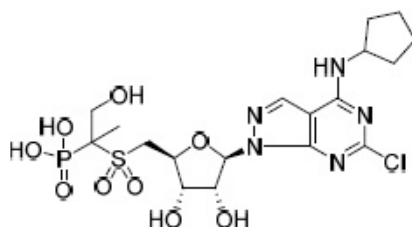
(ESI, íon positivo) = 526,1 [M+H]⁺.

Exemplo 7. Ácido ((R)-1-((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)etil)fosfônico (7)

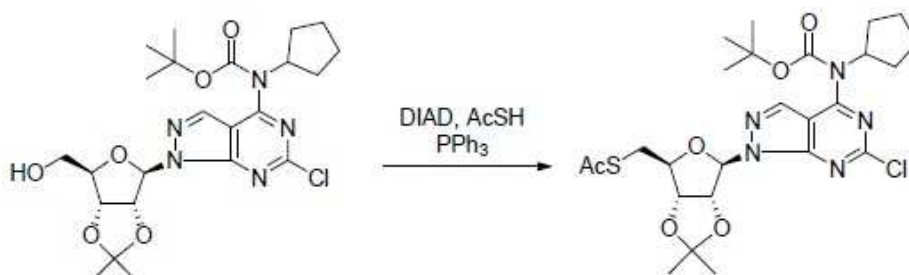


[373] O composto do título foi preparado a partir de **6f-1** por procedimento similar àquele descrito no Exemplo 6, Etapa G. m/z (ESI, íon positivo) = 526,1 [M+H]⁺.

Exemplo 8. Ácido (2-((((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico (8)

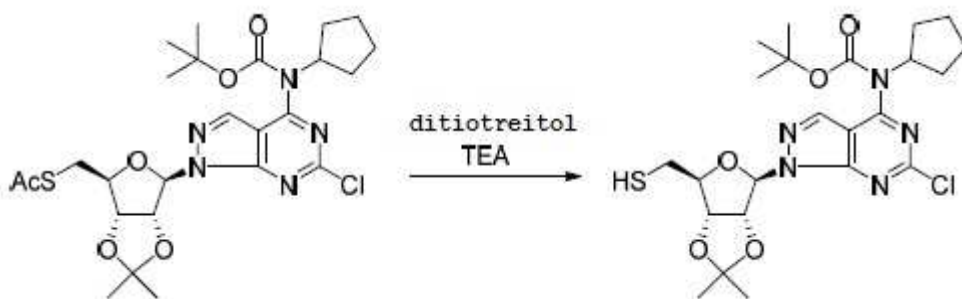


Etapa A. S-((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil) etanotioato (8a)



[374] A um frasco seco no forno foram adicionados (*E*)-azodicarboxilato de diisopropila (1,75 ml, 8,89 mmol) e THF (45 ml) seguido por trifenilfosfino (2,33 g, 8,89 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada por 5 min e um precipitado branco se formou. À mistura foram adicionados terc-butil (6-cloro-1-((3*a*R,4*R*,6*R*,6*a*R)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (**1e**) (2,06 g, 4,04 mmol) e ácido tioacético (0,64 ml, 8,9 mmol). A mistura foi então agitada de um dia para o outro e foi deixado que aquecesse lentamente até a temperatura ambiente. A mistura transparente foi extinta com trietilamina (0,3 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 10-50%/hexanos, uma eluição de gradiente) para fornecer o composto do título (**8a**) (2,9 g, 79% pureza, 100% de rendimento). *m/z* (ESI, íon positivo) = 568,2 [*M*+*H*]⁺.

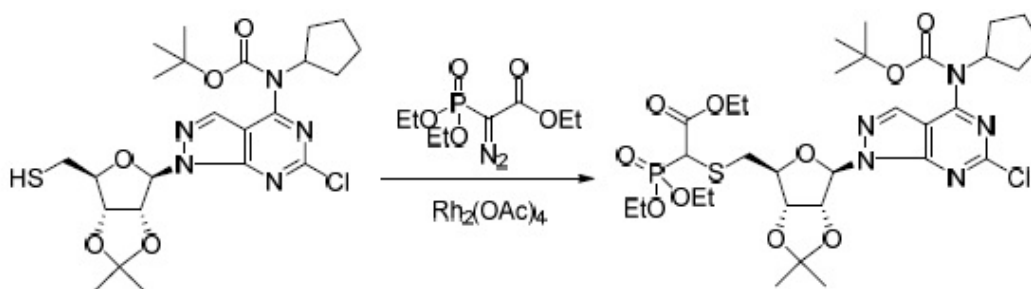
Etapa B. terc-Butil (6-cloro-1-((3*a*R,4*R*,6*S*,6*a*S)-6-(mercaptometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (8b**)**



[375] A um frasco contendo **8a** (2,91 g, 4,04 mmol) foi adicionado metanol (57 ml), seguido por trietilamina (8,0 ml, 57 mmol). A essa mistura foi adicionado DL-ditiotreitol

(778 mg, 5,04 mmol). Após 2 h, a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea (EtOAc 0-30%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**8b**) (1,87 g, 88,0% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 526,2 $[M+H]^+$.

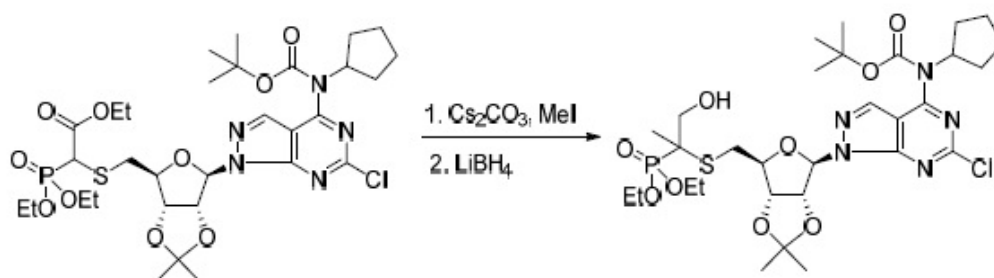
Etapas C. Etil 2-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)tio)-2-(dietoxifosforil)acetato (8c**)**



[376] A um frasco seco no forno foi adicionado **8b** (515 mg, 0,98 mmol), seguido por acetato de 1-[diazometil(etóxi)fosforil]oxietano etila (274 mg, 1,03 mmol) e tetra-acetato de dirródio (8,65 mg, 0,02 mmol). Essa mistura foi dissolvida em tolueno (16 ml) e aquecida a 100°C de um dia para o outro. Mais tetra-acetato de dirródio (8,65 mg, 0,02 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100°C por mais 2 h. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea (EtOAc 0-80%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**8c**) (483 mg, 66,0% de rendimento) como uma mistura de dois diastereômeros. m/z (ESI, íon positivo) = 748,3 $[M+H]^+$.

Etapas D. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-hidroxipropan-2-il)tio)metil)-2,2-

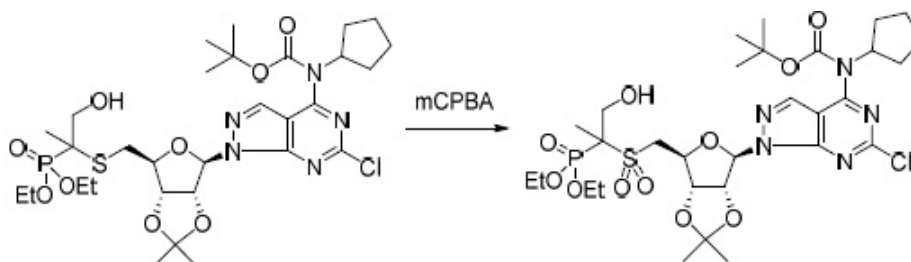
dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (8d)



[377] A um frasco seco no forno foi adicionado **8c** (600 mg, 0,8 mmol), seguido por DMF (8 ml) e carbonato de césio (549 mg, 1,68 mmol). A essa mistura foi adicionado iodeto de metila (0,1 ml, 1,7 mmol). Após a solução ter sido agitada de um dia para o outro, ela foi resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-40%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o produto bruto. Ao produto bruto (377 mg, 0,490 mmol) e THF (4,8 ml) foi adicionado borohidreto de lítio (10,8 mg, 0,49 mmol). Após 30 min, a reação foi extinta (NH_4Cl saturado) e foi extraída (EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para fornecer o composto do título (**8d**) (139 mg, 39,0% de rendimento) como uma mistura de dois diastereômeros. m/z (ESI, íon positivo) = 720,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

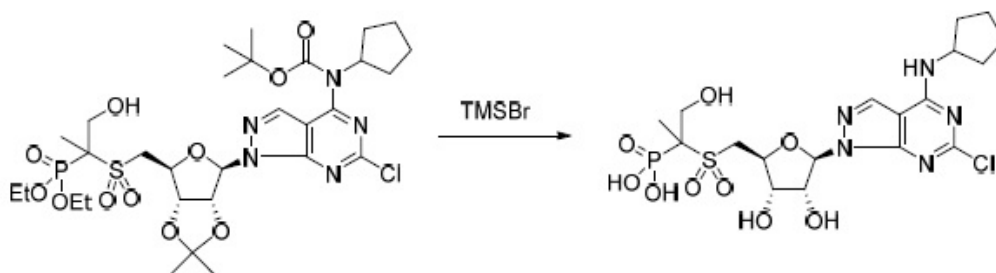
Etapa E. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-hidroxiopropan-2-il)sulfonyl)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (8e)



[378] A um frasco foram adicionados **8d** (139 mg, 0,190 mmol) e DCM (7 ml) seguido por *m*CPBA (88,8 mg, 0,39 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 h e depois extinta com NaHCO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**8e**) (128 mg, 88,2% de rendimento) como uma mistura de dois diastereômeros. *m/z* (ESI, íon positivo) = 752,2 [M+H]⁺.

Etapa F. Ácido (2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico (8)



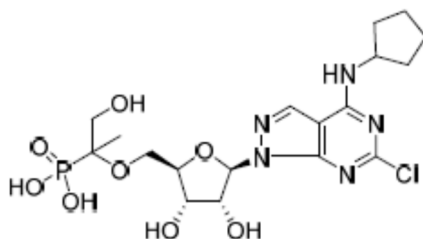
[379] A um frasco foi adicionado **8e** (127 mg, 0,170 mmol), seguido por MeCN (2,8 ml). A essa solução foi adicionado bromo(trimetil)silano (0,15 ml, 1,2 mmol) e a mistura foi agitada. Após 4 h, outro lote de bromo(trimetil)silano (0,15

ml, 1,2 mmol) foi adicionado. Após mais uma hora, água (0,40 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada de um dia para o outro. Na manhã seguinte, mais água (0,40 ml) foi adicionada e a reação estava completa após 1 h. A mistura foi extinta com NH_4OH aquoso (0,5 ml) e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (ACN 0-50%/H₂O com TFA 0,1%) para gerar o composto do título (**8**) (73,4 mg, 64,9% de rendimento) como uma mistura de dois diastereômeros. m/z (ESI, íon positivo) = 556,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplos 9-14: Os Exemplos 9-14 foram sintetizados como descrito nos exemplos 1-8.

Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
9	602,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$	12	508,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$
10	602 $[\text{M} + \text{H}]^+$	13	493,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$
11	508,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$	14	492 $[\text{M} + \text{H}]^+$

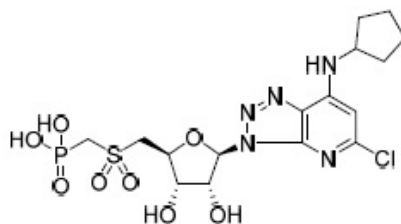
Exemplo 15. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico (15**)**



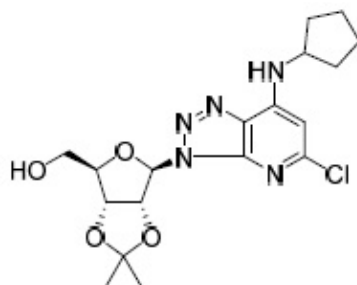
[380] O composto do título foi preparado a partir de **1e** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 8, Etapas C, D e F. m/z (ESI, íon positivo) = 508,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 16. Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metil)sulfonil)

metil)fosfônico (16)

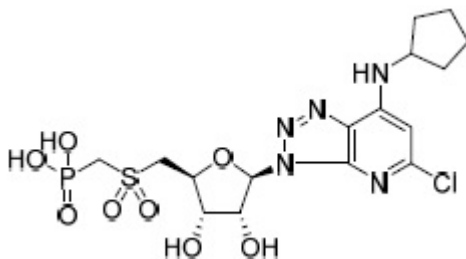


Etapa 1. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (16a)



[381] O composto do título foi preparado a partir de 5,7-dicloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 1, Etapas A, B, D e E, com 5,7-dicloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina substituindo 4,6-dicloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina na Etapa A.

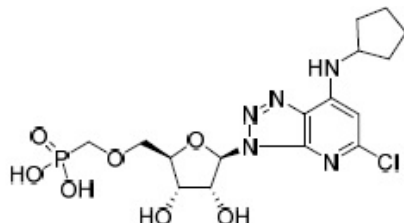
Etapa B. Ácido (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)metil)fosfônico (16)



[382] O composto do título foi preparado a partir de **16a**

com procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 6, Etapas A-E, e G. m/z (ESI, íon positivo) = 512,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 17. Ácido (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)metil)fosfônico (17)



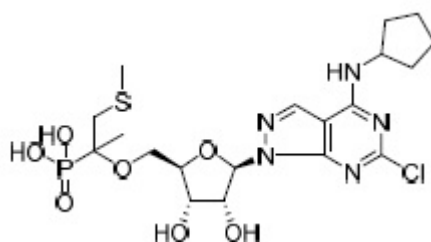
[383] O composto do título foi preparado a partir de **16a** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 6, Etapas C e G, com **16a** substituindo **6b** na Etapa C. m/z (ESI, íon positivo) = 463,8 $[M+H]^+$.

Exemplos 18-54: Os Exemplos 18-54 foram sintetizados como descrito nos exemplos 1-8 e 15-17.

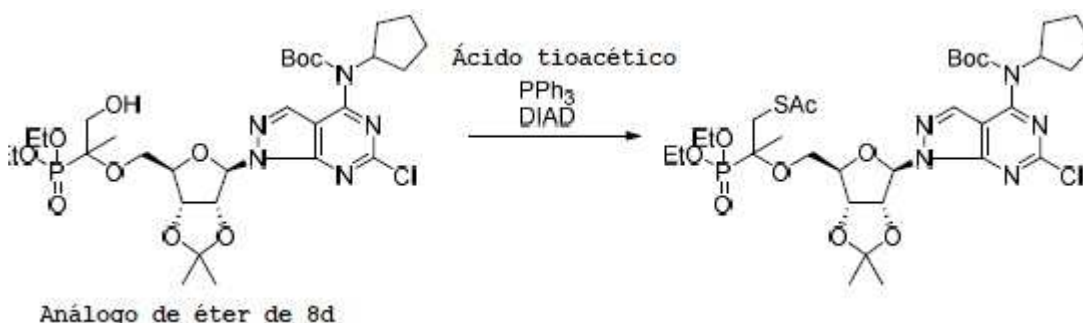
Ex.	Dados de MS	Ex.	Dados de MS
18	540,3 $[M+H]^+$	37	582,4 $[M+H]^+$
19	540,3 $[M+H]^+$	38	542 $[M+H]^+$
20	463,9 $[M+H]^+$	39	541,9 $[M+H]^+$
21	450,1 $[M+H]^+$	40	478,3 $[M+H]^+$
22	520,1 $[M+H]^+$	41	566 $[M-H]^-$
23	447,9 $[M-H]^-$	42	507,98 $[M+H]^+$
24	464 $[M+H]^+$	43	496,1 $[M+H]^+$
25	498,1 $[M+H]^+$	44	522,2 $[M+H]^+$
26	518,1 $[M-H]^-$	45	522,1 $[M+H]^+$
27	568,1 $[M+H]^+$	46	508,3 $[M+H]^+$
28	508,1 $[M+H]^+$	47	563,2 $[M+H]^+$
29	440,4 $[M+H]^+$	48	599,2 $[M+H]^+$
30	480,1 $[M+H]^+$	49	557 $[M+H]^+$

Ex.	Dados de MS	Ex.	Dados de MS
31	508,12 [M+H] ⁺	50	557 [M+H] ⁺
32	477,9 [M+H] ⁺	51	520,1 [M+H] ⁺
33	478,2 [M+H] ⁺	52	537,2 [M+H] ⁺
34	556,1 [M+H] ⁺	53	527,8 [M+H] ⁺
35	532,1 [M+H] ⁺	54	542,0 [M+H] ⁺
36	538,1 [M+H] ⁺		

Exemplo 55. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(metiltio)propan-2-il)fosfônico (55)



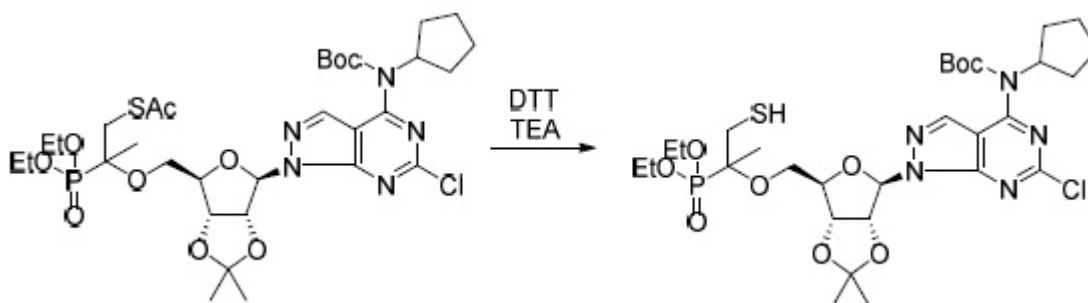
Etapa A. S-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)propil)etanotioato (55a)



[384] Um frasco seco foi carregado com trifenilfosfino (685 mg, 2,61 mmol) e THF (12 ml). Após a solução ter sido resfriada até 0°C, DIAD (0,51 ml, 2,6 mmol) foi adicionado

gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada por 10 min e um precipitado branco se formou. Em um frasco separado, *tert*-butil N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1-dietoxifosforil-2-hidróxi-1-metil-etóxi)metil]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-carbamato (análogo de éter de **8d**) (800 mg, 1,14 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml). Essa solução em THF foi adicionado no primeiro frasco, seguida por ácido tioacético (0,19 ml, 2,6 mmol). A mistura foi agitada e lentamente aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi extinta com Et₃N (0,3 ml), concentrada e dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-70%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**55a**) (400 mg, 0,53 mmol, 46% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 762,2 [M+H]⁺.

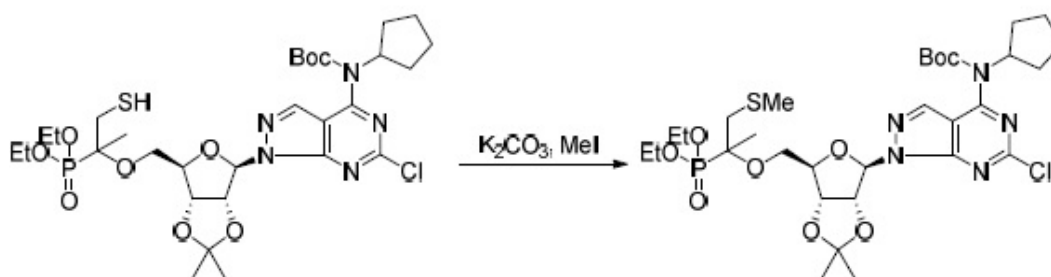
Etapa B. *tert*-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-mercaptopropan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (55b)



[385] A um frasco contendo **55a** (400 mg, 0,52 mmol) foi adicionado metanol (7 ml) seguido por trietilamina (1,04 ml,

7,45 mmol). A essa mistura foi adicionado DL-ditiotreitol (101 mg, 0,660 mmol). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 2 h, ela foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**55b**) (245 mg, 0,340 mmol, 65% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 720,2 $[M+H]^+$.

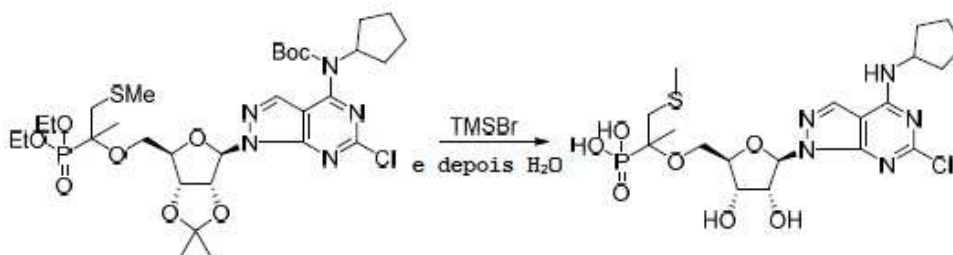
Etapa C. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-(metiltio)propan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (55c)



[386] A um frasco seco no forno foi adicionado carbonato de potássio (14,4 mg, 0,1 mmol), seguido por adição de uma solução de **55b** (35 mg, 0,046 mmol) em acetona (0,5 ml). A essa mistura foi adicionado iodeto de metila (0,01 ml, 0,1 mmol). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 30 min, ela foi dividida entre NaHCO_3 saturado e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 20-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**55c**) (30 mg, 0,041 mmol, 84% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 734,2 $[M+H]^+$.

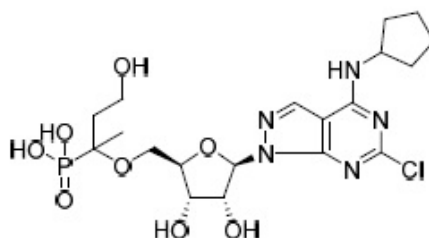
Etapa D. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-

diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(metiltio)propan-2-il)fosfônico (55)



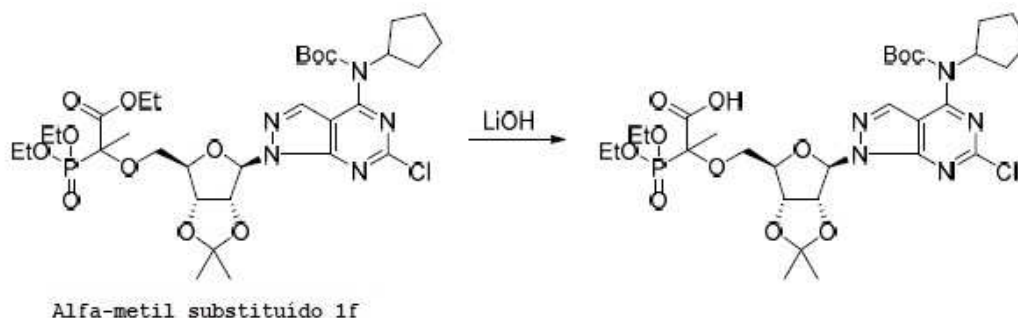
[387] A um frasco foi adicionado **55c** (30 mg, 0,04 mmol), seguido por MeCN (0,75 ml). A essa solução foi adicionado bromo(trimetil)silano (0,04 ml, 0,28 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 4 h, água (0,15 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 2 h. A mistura foi extinta com concentrada NH_4OH (0,3 ml) e a solução resultante foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (ACN 0-65%/H₂O contendo TFA 0,1%) para gerar o composto do título (**55**) (7,5 mg, 0,012 mmol, 28% de rendimento) como um sal de TFA. m/z (ESI, íon positivo) = 538,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 56. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-4-hidroxibutan-2-il)fosfônico (56)



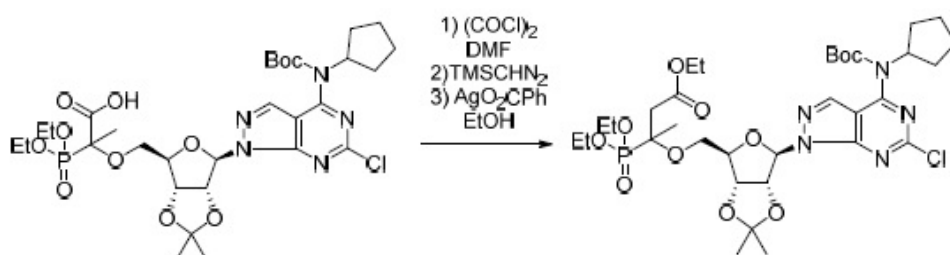
Etapa A. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-

**d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)propanóico
ácido (56a)**



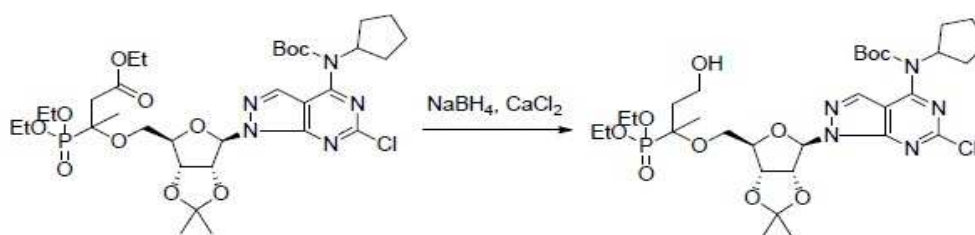
[388] Um frasco foi carregado uma solução de α -metil substituído **1f** (642 mg, 0,86 mmol) em THF (10 ml). Monoidrato de hidróxido de lítio (72,2 mg, 1,72 mmol) foi pesado em um frasco e depois água adicionada (0,9 ml). A solução hidróxido de lítio recém preparada foi adicionada à solução de material de partida. Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, ela foi resfriada em um banho de gelo e o pH foi ajustado até 6 com 1 M de HCl. A solução quase neutra foi extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com MgSO_4 , filtrados e concentrados para fornecer o composto do título (**56a**) (572 mg, 0,8 mmol, 93% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 718,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B. Etil 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-3-(dietoxifosforil)butanoato (56b)



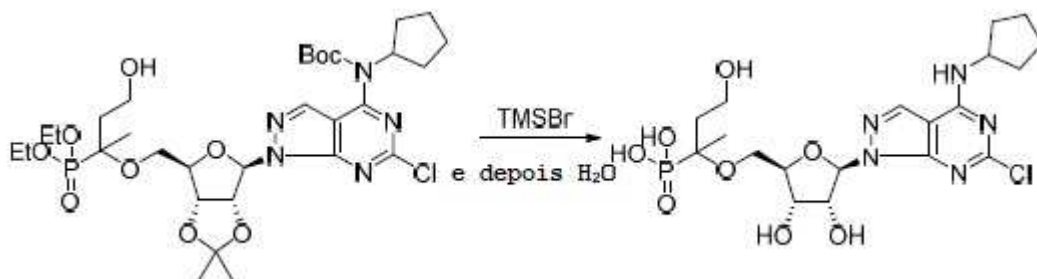
[389] A um frasco seco no forno foi adicionado (**56a**) (413 mg, 0,58 mmol), seguido por DCM (4,1 ml) sob N₂. Após a solução ter sido resfriada até 0°C, duas gotas de DMF foram adicionadas, seguidas por cloreto de oxalila (0,29 ml, 0,58 mmol). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h, e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1:1 de THF:MeCN (8 ml), a solução resultante foi resfriada até 0°C e trimetilsilildiazometano (solução a 2 M, 0,43 ml, 0,86 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Após a mistura ter sido aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h, ela foi extinta com NaHCO₃ saturado, extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com MgSO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi azeotropado com tolueno e dissolvido em EtOH (4 ml). A solução foi resfriada até 0°C e benzoato de prata (131 mg, 0,58 mmol) foi adicionado. Após a mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro, a mistura marrom foi filtrada através de celite. A solução foi extraída com EtOAc, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 35-70%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**56b**) (42 mg, 0,055 mmol, 9,6% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 760,3 [M+H]⁺.

Etapa C. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-4-hidroxibutan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (56c)



[390] A um frasco contendo (**56b**) (62 mg, 0,08 mmol) foi adicionado etanol (1 ml). A solução foi então resfriada até 0°C e dicloreto de cálcio (18 mg, 0,16 mmol) foi adicionado à solução, seguido por borohidreto de sódio (6,2 mg, 0,16 mmol) em uma única porção. A mistura foi removida do banho de gelo e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi extinta com NH₄Cl saturado, extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secos, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-100%/hexanos, seguido por MeOH 0-10%/DCM, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**56c**) (11 mg, 0,015 mmol, 19% de rendimento) como um óleo. m/z (ESI, íon positivo) = 718,3 [M+H]⁺.

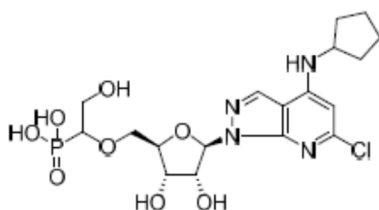
Etapa D. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-4-hidroxibutan-2-il)fosfônico (56)



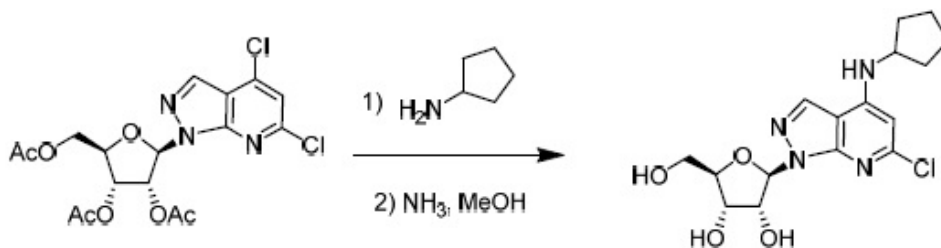
[391] A um frasco foi adicionado (**56c**) (11 mg, 0,02 mmol), seguido por MeCN (0,25 ml). A essa solução foi adicionado bromo(trimetil)silano (0,01 ml, 0,1 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 4 h, água

(0,05 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por 2 h. A mistura foi extinta com concentrada NH_4OH (0,1 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (ACN 0-65%/H₂O contendo TFA 0,1%, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**56**) (3,3 mg, 0,0052 mmol, 34% de rendimento) como um sal de TFA. m/z (ESI, íon positivo) = 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 57. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (57)



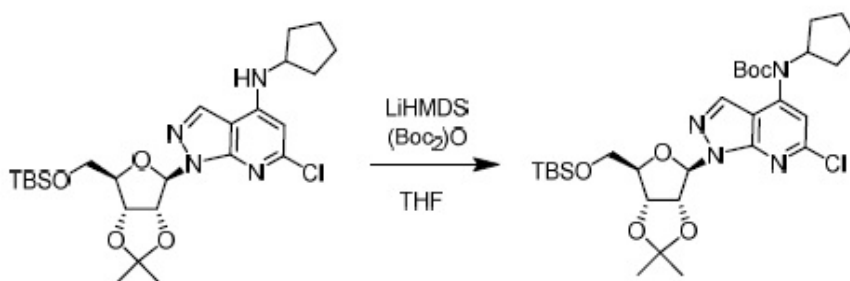
Etapa A. (2R,3R,4S,5R)-2-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3,4-diol (57a)



[392] Um tubo com pressão lacrada foi carregado com [(2R,3R,4R,5R)-3,4-diacetoxi-5-(4,6-dicloropirazolo[3,4-b]piridin-1-il)tetrahydrofuran-2-il]metil acetato (0,64 g, 1,44 mmol), seguido por etanol (7 ml). A essa solução foram adicionadas trimetilamina (0,3 ml, 2,16 mmol) e ciclopentilamina (0,17 ml, 1,73 mmol) sucessivamente. A mistura foi lacrada e agitada e aquecida a 110°C de um dia

para o outro. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada sob vácuo para gerar um óleo marrom. O óleo bruto foi transferido para um frasco com pressão lacrada. O solvente foi removido do frasco e desgaseificado com Ar. A seguir, solução de amônia (7 M NH_3 em THF, 5 ml, 34,5 mmol) foi adicionada ao frasco e a solução foi agitada de um dia para o outro. A solução de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (MeOH 0-8%/CH₂Cl₂, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**57a**) (250 mg, 47% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. m/z (ESI, íon positivo) = 369,1 [M+H]⁺.

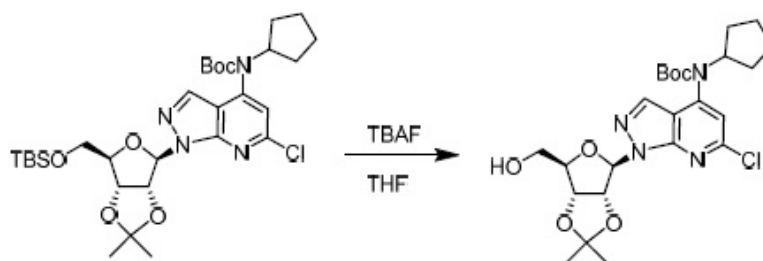
Etapa B. terc-Butil (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)(ciclopentil)carbamato (57b)



[393] Um frasco de fundo redondo foi carregado com **57a** (290 mg, 0,55 mmol) e foi azeotropado com tolueno, depurado com Ar e adicionados 5 ml de THF. Solução de LiHMDS (1 M em THF, 1,3 ml, 1,3 mmol) foi adicionada gota-a-gota em temperatura ambiente e a solução foi agitada por 15 min. A seguir, uma solução de Boc₂O (375 mg, 1,72 mmol) foi adicionada gota-a-gota. Após a reação ter sido agitada sob Ar por 2 h, o solvente foi removido e o resíduo bruto foi dividido entre água (25 ml) e CH₂Cl₂ (25 ml). As camadas

orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo para gerar um óleo bruto. O óleo foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc 0-20%/hexano) para gerar o composto do título (**57b**) (316 mg, 91% de rendimento) como um sólido branco, espumoso. m/z (ESI, íon positivo) = 623,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

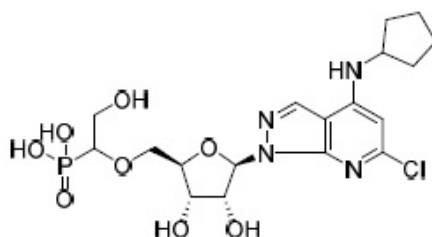
Etapa C. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)(ciclopentil)carbamato (57c)



[394] Um frasco de fundo redondo foi carregado com **57b** (320 mg, 0,51 mmol), desgaseificado com Ar, e THF adicionado (10 ml). A solução foi resfriada até 0°C, e fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (1 M em THF, 0,53 ml, 0,53 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A solução de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e foi extinta com NaHCO_3 saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo para gerar um óleo bruto. O óleo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Acetona 0-50%/hexano, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**57c**) (245 mg, 94% de rendimento) como um sólido branco, espumoso. m/z (ESI, íon positivo) = 509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

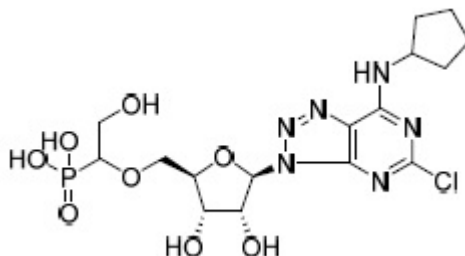
Etapa D. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3,4-

diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (57)

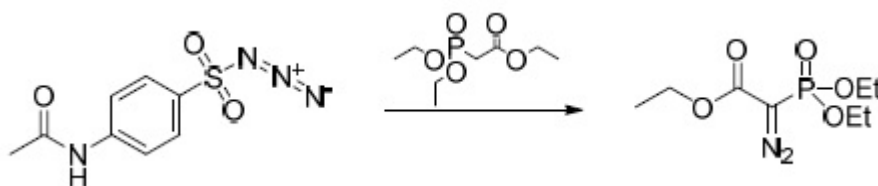


[395] O composto do título foi preparado a partir de **57c** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 1, Etapa F, seguidos pelas Etapas A e C no Exemplo 3. m/z (ESI, íon positivo) = 493,1 [M+H]⁺.

Exemplo 58. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (58)



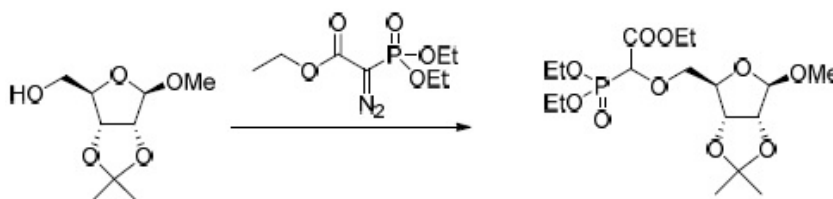
Etapa A. Etil 2-diazo-2-(dietoxifosforil)acetato (58a)



[396] A uma mistura de etil 2-(dietoxifosforil)acetato (187 g, 0,833 mol) e Cs₂CO₃ (339 g, 1,04 mol) em THF (1,5 litros) foi adicionada azida de 4-acetamidobenzenossulfonila (100 g, 0,416 mol) em porções a 0°C. A mistura foi agitada

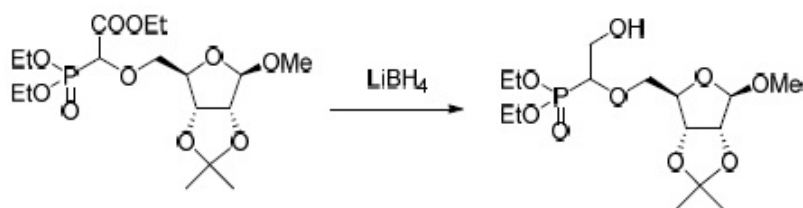
em temperatura ambiente por 2 h e depois diluída com EtOAc/água (1:1, 0,8 litro). Depois da solução ter sido acidificada até um pH de 2 com 1 M de HCl, a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/EtOAc= 1:1) para gerar o composto do título (**58a**) (86 g, 83% de rendimento) como um líquido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 250,89 [M+H]⁺.

Etapa B. Etil 2-(dietoxifosforil)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)acetato (58b**)**



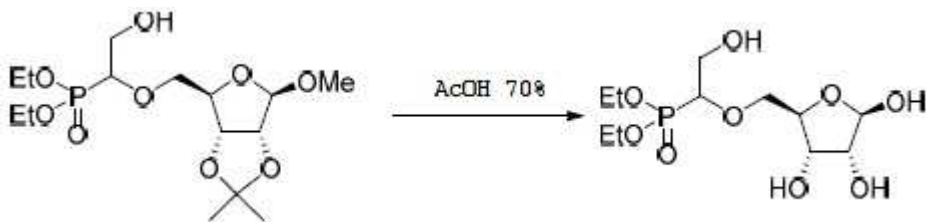
[397] A uma solução de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (100 g, 0,49 mol) e **58a** (100 g, 0,4 mol) em tolueno (1L) foi adicionado dímero de acetato de ródio (10,8 g). A mistura de reação foi desgaseificada e aquecida a 95-100°C por 1,5 h sob N₂. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/acetato de etila: = 5:1) para gerar o composto do título (**58b**) (86,3 g, 41% de rendimento) como um óleo. m/z (ESI, íon positivo) = 448,9 [M+Na]⁺.

Etapa C. Dietil (2-hidróxi-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)etil)fosfonato (58c**)**



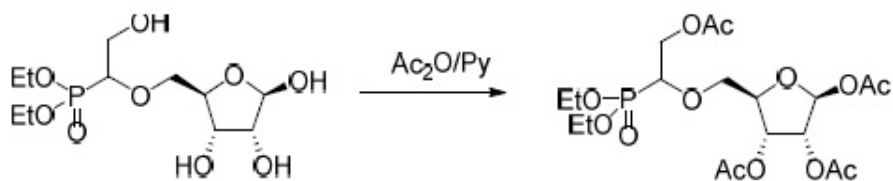
[398] LiBH_4 (2 M em THF, 14 ml, 28 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de **58b** (3,0 g, 7 mmol) em THF (60 ml) a 0°C e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 2 h. A mistura foi extinta com água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/acetato de etila = 10:1 até 5:1) para gerar o composto do título (**58c**) (2,7 g, 67% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 384,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D. Dietil (2-hidróxi-1-(((2R,3S,4R,5R)-3,4,5-trihidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)etil)fosfonato (58d)



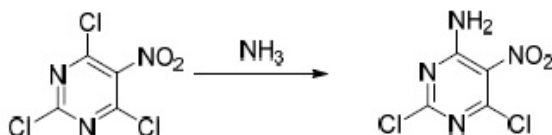
[399] A uma solução de **58c** (2,5 g, 6,5 mmol) foi adicionado ácido acético 70% (25 ml) e a mistura foi aquecida a 90°C de um dia para o outro. Após a mistura ter sido resfriada até a temperatura ambiente, ela foi concentrada e o resíduo bruto (1,6 g) foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E. (2S,3R,4R,5R)-5-((2-Acetóxi-1-(dietoxifosforil)etóxi)metil)tetrahydrofuran-2,3,4-triil triacetato (58e)



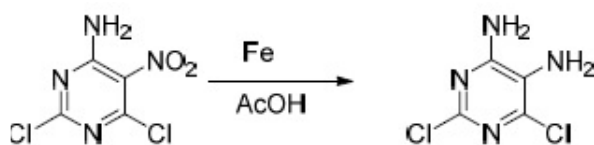
[400] A uma solução de **58d** (5,2 g, 15,7 mmol) e trietilamina (12,73 g, 126 mmol) em DCM seco (15 ml) foi adicionado gota-a-gota anidrido acético (12,86 g, 126 mmol) a 0°C. Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, água (30 ml) foi adicionada e a solução foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas, concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/EtOAc= 10:1) para gerar o composto do título (**58e**) (4,0 g, 51% de rendimento para as duas etapas).

Etapa F. 2,6-Dicloro-5-nitropirimidin-4-amina (58f)



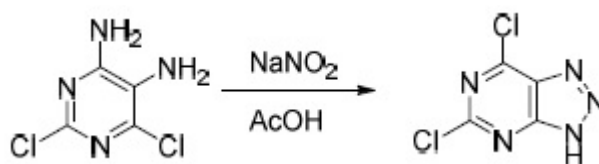
[401] A uma solução de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (9,0 g, 39,4 mmol) em THF (540 ml) foi adicionada uma solução de amônia (10,8 ml, 10 N em EtOH, 78,8 mmol) gota-a-gota a -70°C. Após a reação ter sido agitada a -70°C por 30 min, ela foi acidificada com AcOH (pH 4-5) e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e a mistura resultante foi agitada por 30 min e filtrada. Os sólidos foram lavados com EtOAc e os orgânicos foram combinados e concentrados para gerar o composto do título (**58f**) (8,0 g, 97%), que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa G. 2,6-Dicloropirimidina-4,5-diamina (58g)



[402] Uma mistura de pó de ferro (10,7 g, 191 mmol), ácido acético (24 ml) e etanol (30 ml) foi aquecida a 55°C por 0,5 h. Uma solução de **58f** (8,0 g, 38,3 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionada gota-a-gota. Após a mistura ter sido agitada a 55°C por 20 min, ela foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado, o resíduo foi diluído com água e a solução extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: de 5:1 até 3:1) para gerar o composto do título (**58g**) (4,4 g, 60,4%) como um sólido branco.

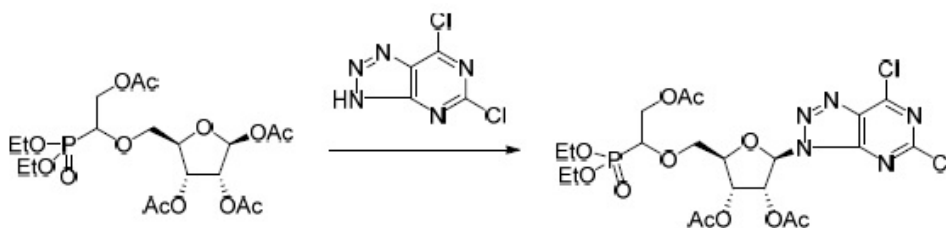
Etapa H. 5,7-Dicloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (58h)



[403] Uma suspensão de 2,6-dicloropirimidina-4,5-diamina (**58g**) (4,4 g, 24,58 mmol) em água (47 ml) foi aquecida e o sólido foi dissolvido. A solução foi resfriada até 0°C e ácido acético (94 ml) foi adicionado, seguido por adição de uma solução de nitrito de sódio (3,05 g, 44,3 mmol) em água (47 ml) durante um período de 15 min. A mistura de reação foi agitada a 0°C por mais 20 min e depois foi extraída com EtOAc. Os orgânicos foram neutralizados, secos e concentrados, o produto bruto foi purificado por

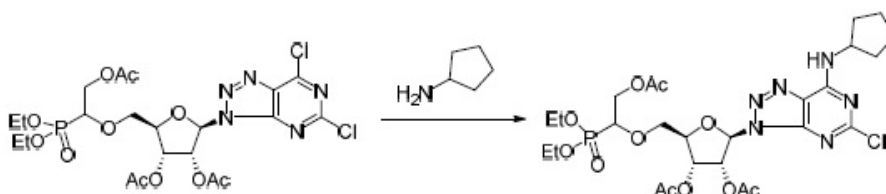
cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila: de 3:1 até 2:1) para fornecer o composto do título (**58h**) (3,4 g, 72,8%) como um sólido amarelo.

Etapa I. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-Acetóxi-1-(dietoxifosforil)etóxi)metil)-5-(5,7-dicloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (58i**)**



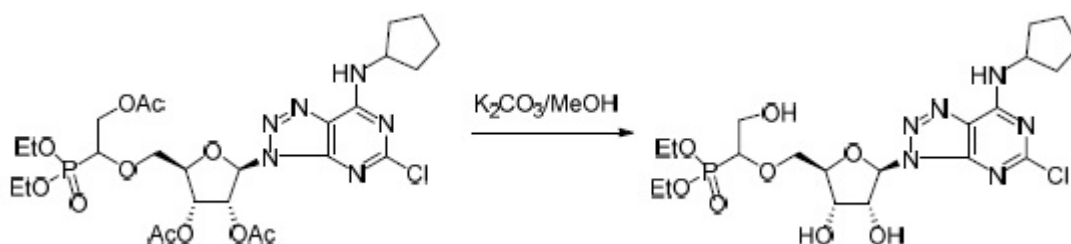
[404] Um frasco carregado com **58e** (4,0 g, 0,8 mmol) foi aquecido a 90°C por 10 min, **56h** (1,52 g, 0,8 mmol) e SnCl₄ (40 mg, 1%) foram adicionados sucessivamente. Depois da mistura ter sido aquecida a 130°C por 15 min com destilação sob pressão reduzida, ela foi resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/EtOAc = 10:1 até 5:1) para gerar o produto bruto (**58i**) (3,1 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 628,0 [M+H]⁺.

Etapa J. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-Acetóxi-1-(dietoxifosforil)etóxi)metil)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (58j**)**



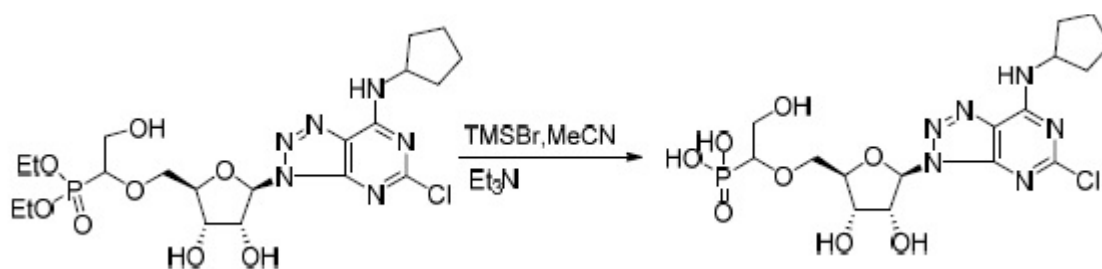
[405] Uma mistura de **58i** (2,2 g, 3,5 mmol), ciclopentanamina (446 mg, 5,25 mmol) e trietilamina (530 mg, 5,25 mmol) em etanol (40 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Éter de petróleo/EtOAc = 8:1 até 3:1, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**58j**) (2,2 g, 93% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 677,1 $[M+H]^+$.

Etapas K. Dietil (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfonato (58k)



[406] Uma mistura de **58j** (1,1 g, 1,62 mmol), K_2CO_3 (673 mg, 4,88 mmol) em MeOH (11 ml) foi agitada a 0°C por 15 min, e então ácido acético (585 mg) foi adicionado. A mistura foi concentrada e o resíduo foi extraído com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com salmoura e concentrados para gerar o composto do título (**58k**) (450 mg, 47,4% de rendimento para as duas etapas) como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) = 551,0 $[M+H]^+$.

Etapas L. Ácido (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-cloro-7-(ciclopentilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,4-diidroxitetrahydrofuran-2-il)metóxi)-2-hidroxietil)fosfônico (58)



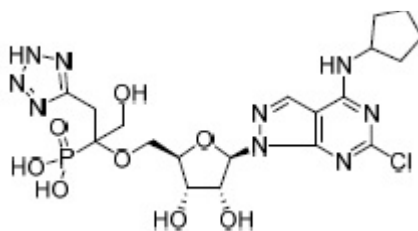
[407] Trietilamina (3,23 g, 31,9 mmol) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de **58k** (440 mg, 0,789 mmol) em acetonitrila anidra (20 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 5 min, TMSBr (3,66 g, 23,9 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e depois concentrada. O resíduo foi purificado diretamente por HPLC preparativa de fase reversa (ACN 30-90%/H₂O contendo TFA 0,1%) para gerar o composto do título (**58**) (150 mg, sal de TFA, 31% de rendimento) como um sólido amarelado. m/z (ESI, íon positivo) = 495,0 [M+H]⁺.

Exemplos 59-83: Os Exemplos 59-83 foram sintetizados como descrito nos exemplos 1-8, 15-17 e 55-58.

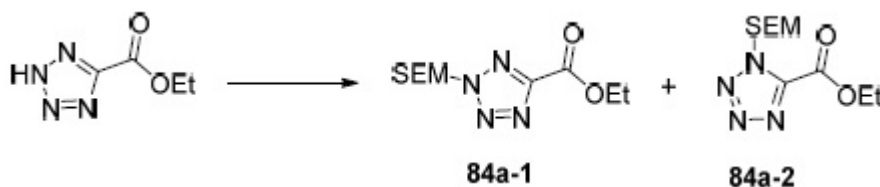
Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
59	425,8 [M+H] ⁺	72	538,1 [M+H] ⁺
60	493,8 [M+H] ⁺	73	570,1 [M+H] ⁺
61	556,4 [M+H] ⁺	74	570,1 [M+H] ⁺
62	508,0 [M+H] ⁺	75	494,1 [M+H] ⁺
63	508,0 [M+H] ⁺	76	508,1 [M+H] ⁺
64	508,0 [M+H] ⁺	77	570,0 [M+H] ⁺
65	522,1 [M+H] ⁺	78	556,8 [M+H] ⁺
66	508,0 [M+H] ⁺	79	508,0 [M+H] ⁺
67	509,1 [M+H] ⁺	80	532,1 [M+H] ⁺
68	531,9 [M-H] ⁻	81	535,2 [M+H] ⁺
69	522,04 [M+H] ⁺	82	523,1 [M+H] ⁺

Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
70	506,09 [M+H] ⁺	83	560,1 [M+H] ⁺
71	577,3 [M+H] ⁺		

Exemplo 84. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico (84)



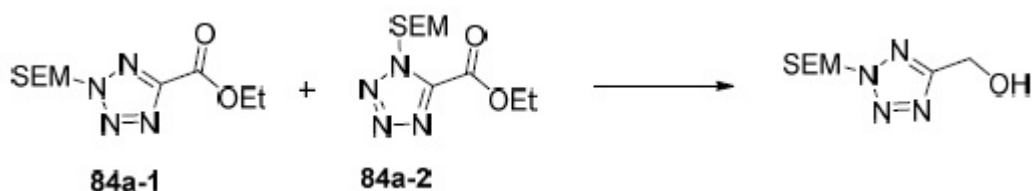
Etapa A. Etil 2-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol-5-carboxilato (84a-1) e etil 1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-tetrazol-5-carboxilato (84a-2)



[408] A uma solução agitada de tetrazol-5-carboxilato de etila (2,0 g, 14,1 mmol) em THF (60 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 647 mg, 16,2 mmol) em uma porção a 0°C. Foi permitido que a mistura se aquecesse até a temperatura ambiente e ela foi agitada por 15 min. A mistura foi então resfriada de volta até 0°C e cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (2,84 ml, 16,2 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Foi permitido que a mistura resultante se aquecesse até a temperatura ambiente e ela foi agitada por 3 h. Água foi adicionada na mistura de reação e

a solução foi extraída (3 x EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secas (Na_2SO_4), e concentradas sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel em coluna (87 g de SiO_2 , EtOAc 5% até 40%/hexanos, uma eluição de gradiente) forneceu uma mistura de **84a-1** e **84a-2** (60:40 medido por ^1H -RMN, 2,88 g, 73%) como um óleo incolor.

Etapa B. (2-((2-(Trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol-5-il)metanol (84b**)**



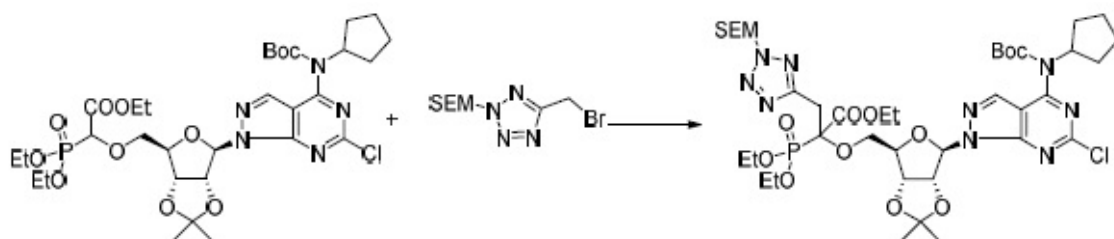
[409] A uma solução agitada de etil 2-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol-5-carboxilato (**84a-1**) e etil 1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-tetrazol-5-carboxilato (**84a-2**) (1,5 g, 5,51 mmol) em MeOH (15 ml) foi adicionado NaBH_4 (417 mg, 11,0 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 1 h. Após a mistura de reação ter sido resfriada até a temperatura ambiente, ela foi extinta com água e extraída (3 x EtOAc) e a camada orgânica combinada foi lavada (salmoura), seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel em coluna (120 g de SiO_2 , EtOAc 5% até 60%/hexanos, uma eluição de gradiente) forneceu o composto do título (**84b**) (1,06 g, 84%) como um óleo incolor. A mistura de **84a-1** e **84a-2** foi reduzida com NaBH_4 para produzir apenas um regioisômero e a estrutura de **84b** foi atribuída arbitrariamente.

Etapa C. 5-(Bromometil)-2-((2-(trimetilsilil)

etóxi)metil)-2H-tetrazol (84c)

[410] A uma solução agitada de **84b** (1,06 g, 4,60 mmol) e trifenilfosfino (2,41 g, 9,20 mmol) em DCM a -40°C foi adicionada N-bromossuccinimida (1,64 g, 9,20 mmol) em uma porção. Após a mistura ter sido agitada na mesma temperatura por 2 h, ela foi extinta com NaHCO_3 saturado e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente. A solução foi extraída (3 x DCM) e a camada orgânica combinada foi lavada (salmoura), seca (Na_2SO_4), e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel em coluna (87 g de SiO_2 , EtOAc 0% até 20%/hexanos, uma eluição de gradiente) forneceu o composto do título (**84c**) (1,22 g, 90%) como um óleo incolor.

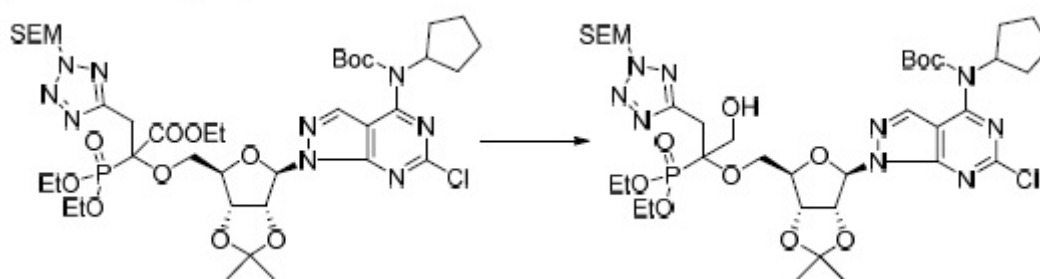
Etapa D. Etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)-3-(2-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol-5-il)propanoato (84d)



[411] À solução agitada de etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-

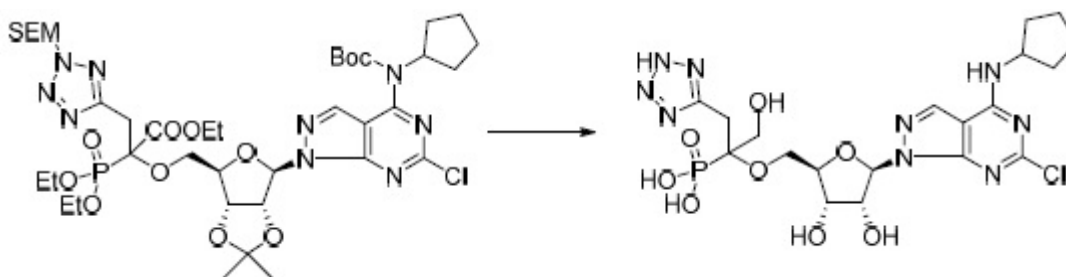
dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)acetato (**1f**) (1,16 g, 1,58 mmol) em THF (27 ml) a -15°C foi adicionado gota-a-gota bis(trimetilsilil)amida de sódio (1,0 M em THF, 2,06 ml, 2,06 mmol). Após a mistura de reação ter sido agitada na mesma temperatura por 25 min, iodeto de tetrabutilamônio (293 mg, 0,86 mmol) foi adicionado, seguido por adição gota-a-gota de solução em THF (3 ml) 5-(bromometil)-2-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol (**84c**) (1,16 g, 3,96 mmol) a -15°C . A mistura foi agitada na mesma temperatura por mais 3 h e depois extinta com NH_4Cl saturado. A solução foi diluída com EtOAc e água, extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada (salmoura), seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel em coluna (120 g de SiO_2 , acetona 5% até 40%/hexanos, uma eluição de gradiente) forneceu o composto do título (**84d**) (1,07 g, 72%) como uma goma incolor. m/z (ESI, íon positivo) = 944,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-hidróxi-3-(2-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (84e)



[412] A uma solução agitada de **84d** (960 mg, 1,02 mmol) em EtOH (15 ml) foi adicionado dicloreto de cálcio (395 mg, 3,56 mmol), seguido por adição de NaBH₄ (135 mg, 3,56 mmol) em uma única porção a 0°C. Após a reação ter sido agitada em temperatura ambiente por 3 h, a mistura foi extinta com 1H HCl, diluída com EtOAc e água. A solução foi extraída (3 x EtOAc) e a camada orgânica combinada foi lavada (salmoura), seca (Na₂SO₄), e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel em coluna (120 g de SiO₂, MeOH 1% até 5%/DCM, uma eluição de gradiente) forneceu o composto do título (**84e**) (658 mg, 72%) como um sólido branco espumoso. m/z (ESI, íon positivo) = 902,2 [M+H]⁺.

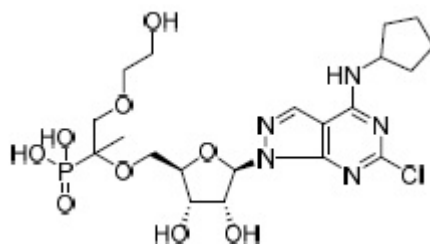
Etapa F. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidróxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il)fosfônico (84)



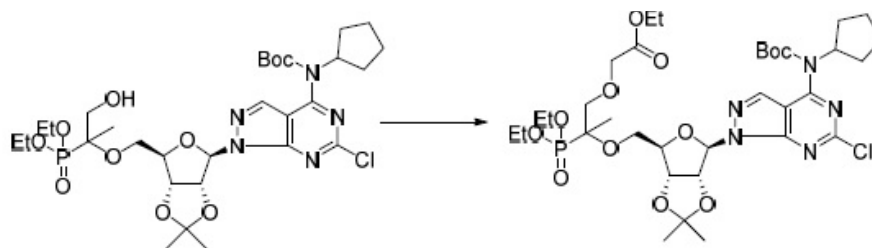
[413] A uma solução de **84e** (49 mg, 0,054 mmol) em MeCN (1,0 ml) foi adicionado bromotrimetilsilano (0,071 ml, 0,54 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h e depois água (0,2 ml) foi adicionada. Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, a solução foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o sal de TFA do composto do título como uma

mistura de dois diastereômeros (**84**) (60:40 medido por ^1H -RMN, 4,2 mg, 11% de rendimento) como um sólido branco. ^1H -RMN do diastereômero principal (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,75 (1H, t, $J = 4,6$ ZH), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,35-4,31 (1H, m), 4,13-4,03 (3H, m), 3,89 (1H, dd, $J = 6,2, 12,6$ Hz), 3,62-3,53 (1H, dd, $J = 15,8, 17,6$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 7,2, 15,6$ Hz), 2,13-2,06 (2H, m), 1,89-1,56 (6H, m); ^1H -RMN do diastereômero menor (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,70 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,59 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,57-4,45 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 5,2, 9,6$ Hz), 4,17 (1H, dd, $J = 5,2, 9,6$ Hz), 4,06 (1H, dd, $J = 4,2, 9,8$ Hz), 3,96 (1H, 7,6, 12,4 Hz), 3,84 (1H, dd, $J = 6,6, 12,6$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 12,8, 15,6$ Hz), 3,47 (1H, dd, $J = 8,8, 15,6$ Hz), 2,11-2,06 (2H, m), 1,89-1,57 (6H, m). m/z (ESI, íon positivo) = 576,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 85. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)fosfônico (85)

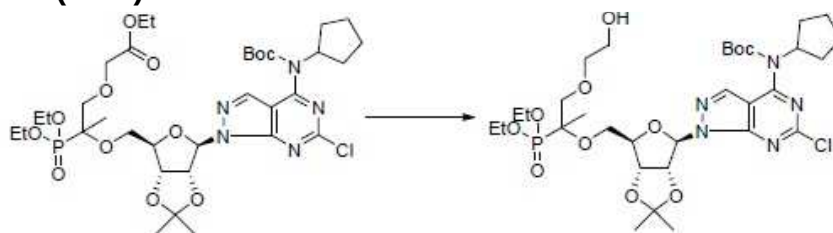


Etapa A. Etil 2-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)propóxi)acetato (85a)



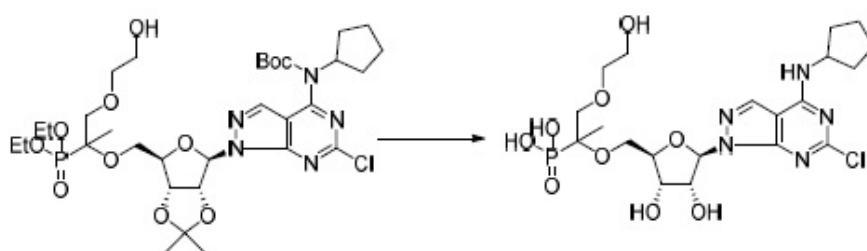
[414] A uma solução de terc-butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-hidroxipropân-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (análogo de éter de **8d**) (500 mg, 0,71 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado bromoacetato de etila (0,39 ml, 3,6 mmol) a 0°C. A essa solução foi adicionado NaH (óleo mineral 60%, 85,2 mg, 2,13 mmol) em uma porção. Após a mistura ter sido agitada a 0°C por 4 h, ela foi extinta com NH₄Cl saturado. A solução foi extraída com EtOAc e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos com Na₂SO₄. A lama foi filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**85a**) (337 mg, 0,43 mmol, 60% de rendimento) como um sólido espumoso. m/z (ESI, íon positivo) = 860,3 [M+H]⁺.

Etapa B. terc-Butil (6-cloro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (85b**)**



[415] A um frasco seco no forno contendo **85a** (337 mg, 0,43 mmol) foi adicionado etanol (6,5 ml). À mistura foi adicionado dicloreto de cálcio (146 mg, 1,28 mmol), seguido por borohidreto de sódio (48,4 mg, 1,28 mmol) a 0°C. Após a mistura ter sido aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1,5 h, ela foi resfriada até 0°C e extinta com NH₄Cl saturado. A solução resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 60-100%/hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**85b**) (230 mg, 0,31 mmol, 72% de rendimento) como um sólido branco espumoso. m/z (ESI, íon positivo) = 748,2 [M+H]⁺.

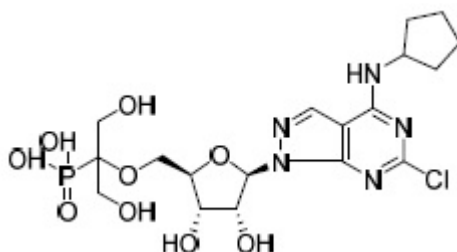
Etapa C. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)fosfônico (85)



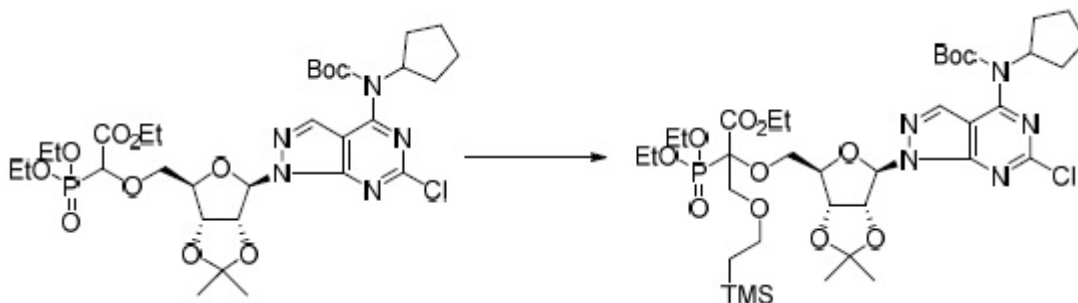
[416] A um frasco foi adicionado **85b** (130 mg, 0,17 mmol), seguido por adição de MeCN (2,7 ml). A essa solução foi adicionado bromo(trimetil)silano (0,16 ml, 1,2 mmol) e a mistura foi agitada por 4 h. Água (0,54 ml) foi então adicionada e a mistura foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi concentrada para remover o MeCN e diluída com MeOH (1,5 ml). A solução foi purificada por HPLC preparativa

(ACN 20-40%/H₂O com TFA 0,1%, uma eluição de gradiente) para fornecer o sal de TFA de composto do título (**85**) (24 mg, 0,036 mmol, 21% de rendimento) como uma mistura de diastereômeros. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 - 1,32 (m, 3H), 1,48 - 1,86 (m, 6H), 1,94 - 2,09 (m, 2H), 3,38 - 3,47 (m, 4H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,57 - 3,71 (m, 2H), 3,73 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 4,52 - 4,61 (m, 1H), 5,93 - 6,19 (m, 1H), 8,19 - 8,31 (m, 1H), 8,65 - 8,85 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) = 552,2 [M+H]⁺.

Exemplo 86. Ácido [1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-cloro-4-(ciclopentilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3,4-diidróxi-tetrahidrofuran-2-il]metóxi]-2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]fosfônico (86)

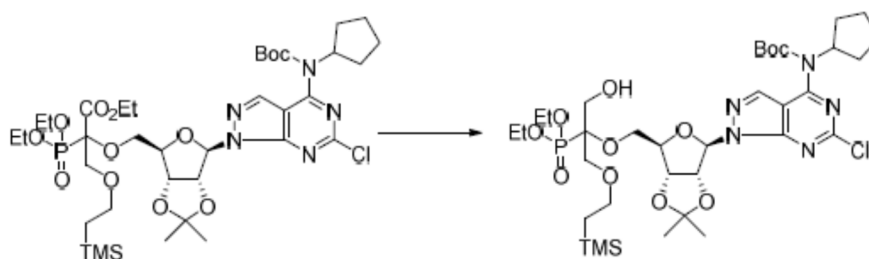


Etapa A. Etil 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[terc-butoxicarbonil(ciclopentil)amino]-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metóxi]-2-dietoxifosforil-3-(2-trimetilsililetoxi)propanoato (86a)



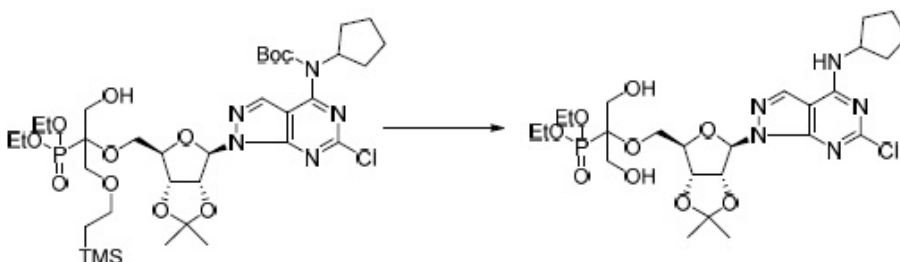
[417] A uma solução de etil 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-(terc-butoxicarbonil(ciclopentil)amino)-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metóxi]-2-dietoxifosforil-acetato (**1f**) (1,6 g, 2,19 mmol) em THF (44 ml) foi adicionada gota-a-gota bis(trimetilsilil)amida de sódio (2,84 ml, 2,84 mmol) a -15°C. Após agitação a -15°C por 25 min, iodeto de tetra-*n*-butilamônio (403,6 mg, 1,09 mmol) foi adicionado, imediatamente seguido pela adição gota-a-gota de 2-(clorometoxi)etil(trimetil)silano (1,18 ml, 6,56 mmol). Após a solução ter sido agitada por 75 min nessa temperatura, ela foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e subsequente diluída com EtOAc. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 min. À mistura foi adicionada água deionizada para dissolver alguns sais e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso saturado adicional e as camadas aquosas combinadas foram então extraídas com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-75%/Hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**86a**) (1,454 g, 84%) como um óleo amarelo claro.

Etapas B. terc-Butil N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-dietoxifosforil-1-(hidroximetil)-2-(2-trimetilsililetoxi)etoxi]metil]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-carbamato (86b**)**



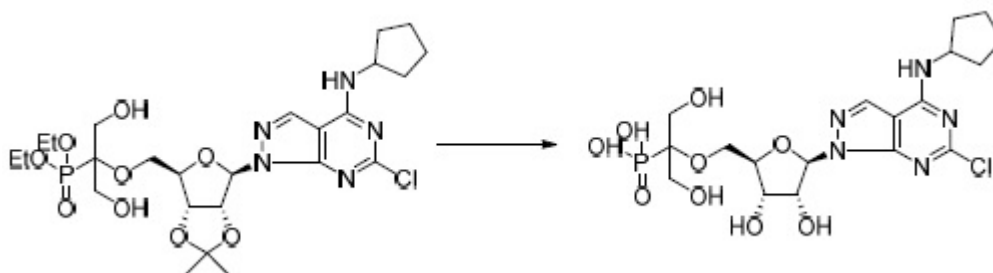
[418] A uma solução de **86a** (1,45 g, 1,68 mmol) em etanol (30 ml) foi adicionado dicloreto de cálcio (769,45 mg, 6,73 mmol) a 0°C, seguido por borohidreto de sódio (254,42 mg, 6,73 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4,5 h, antes de ser colocada de volta em um banho de gelo. Uma vez resfriada, a reação foi extinta com 1 N HCl (35 ml), e depois diluída com EtOAc (30 ml). O frasco foi agitado em temperatura ambiente por 5 min e a camada orgânica foi lavada com 1 N HCl adicional. As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (2X) e as camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-100%/Hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**86b**) (1,11g, 88%). m/z (ESI, íon positivo) = 890,3 [M+H]⁺.

Etapa C. 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[6-cloro-4-(ciclopentilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metóxi]-2-dietoxifosforil-propano-1,3-diol (86c)



[419] A uma solução de **86b** (920 mg, 1,12 mmol) em DCM (56 ml) foi adicionado gota-a-gota dietil eterato de trifluoreto de boro (0,74 ml, 2,8 mmol) a 0°C. Foi permitido que a reação se aquecesse até a temperatura ambiente. Após agitação por 75 min, a reação foi extinta com trietilamina (20 ml). A solução foi diluída com EtOAc (100 ml), e NaHCO₃ aquoso saturado (100 ml) foi adicionado. Após separação das camadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-75%/Hexanos, uma eluição de gradiente e depois MeOH 0-10%/DCM) para gerar o composto do título (**86c**) (469 mg, 67%) como uma espuma esbranquiçada. m/z (ESI, íon positivo) = 620,2 [M+H]⁺.

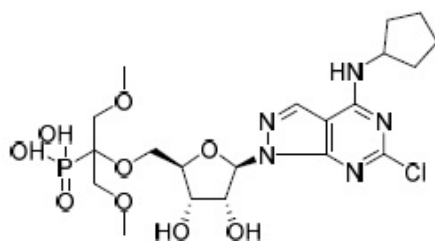
Etapa D. Ácido [1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-cloro-4-(ciclopentilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3,4-diidróxi-tetrahidrofuran-2-il]metóxi]-2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]fosfônico (86)



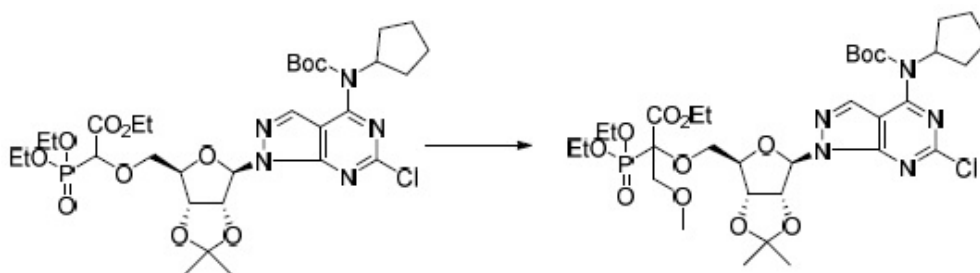
[420] A uma solução de **86c** (460 mg, 0,74 mmol) em MeCN (37 ml) foi adicionada trietilamina (2,07 ml, 14,84 mmol). Bromo(trimetil)silano (1,51 ml, 11,13 mmol) foi então adicionado gota-a-gota a essa mistura em temperatura ambiente. Após agitação por 5 h, a mistura foi concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi suspenso em água deionizada (12 ml), à qual ácido trifluoracético (4 ml) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente por 75 min, a solução foi concentrada sob pressão reduzida para remover todos os orgânicos voláteis. A solução aquosa restante foi diluída com MeOH, e a solução resultante foi então purificada por HPLC de fase reversa (ACN 15-40%/H₂O com TFA 0,1%, uma eluição de gradiente) para fornecer o sal de TFA do composto do título (**86**) (229,5 mg, 48%) como um pó esbranquiçado. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,86 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,61-4,45 (m, 2 H), 4,22 (q, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1 H), 3,99 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,96-3,84 (m, 4H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 4H). m/z (ESI, íon positivo) = 524,1 [M+H]⁺.

Exemplo 87. Ácido 1-[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-cloro-4-(ciclopentilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3,4-diidróxi-tetrahidrofuran-2-il]metóxi]-2-metóxi-1-(metoximetil)etil]fosfônico (87)



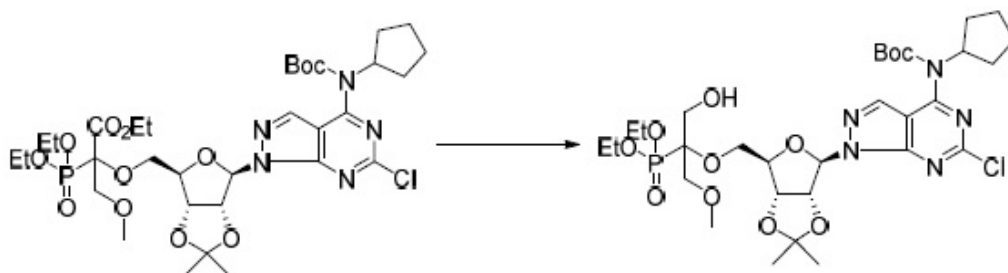
Etapa A. Etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)-3-metoxipropanoato (87a)



[421] A uma solução de etil 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[terc-butoxicarbonil(ciclopentil)amino]-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metóxi]-2-dietoxifosforil-acetato (**1f**) (2,9 g, 3,96 mmol) em THF (75 ml) foi adicionada gota-a-gota bis(trimetilsilil)amida de sódio (5,15 ml, 5,15 mmol) a -15°C. Após agitação a -15°C por 25 min, iodeto de tetra-n-butilamônio (731,52 mg, 1,98 mmol) foi adicionado, imediatamente seguido pela adição gota-a-gota de éter metílico de clorometila (1,12 ml, 13,86 mmol). A solução foi agitada por 65 min nessa temperatura. A reação foi então extinta com NH₄Cl aquoso saturado, e subsequente diluída com EtOAc. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 min. À mistura foi adicionada água deionizada para dissolver alguns sais e as camadas foram então separadas. A camada orgânica foi lavada com mais NH₄Cl aquoso saturado e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-75%/Hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**87a**) (2,8558 g, 91%) como um xarope amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 846,3 [M+H]⁺.

Etapa B. terc-Butil N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[1-

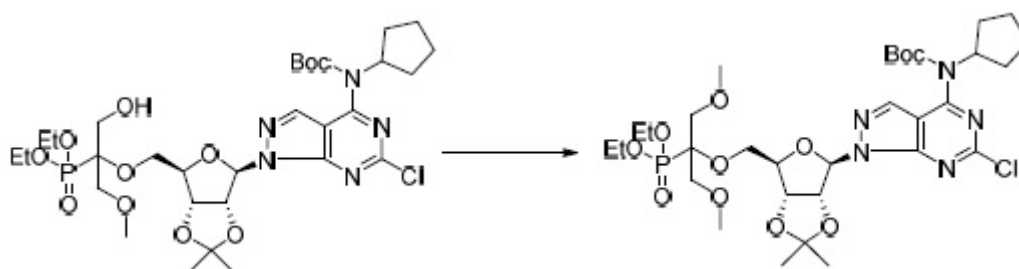
dietoxifosforil-1-(hidroximetil)-2-metóxi-etoxi]metil]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-carbamato (87b)



[422] A uma solução de **87a** (1,61 g, 2,07 mmol) em etanol (34 ml) que havia sido resfriada até 0°C usando um banho de gelo, foi adicionado dicloreto de cálcio (0,71 g, 6,22 mmol), seguido por borohidreto de sódio (235,4 mg, 6,22 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, onde foi agitada por 5 h, antes de ser colocada de volta em um banho de gelo. Uma vez resfriada, a reação foi extinta com 1 N HCl (30 ml), e depois diluída com EtOAc (30 ml). O frasco foi removido do banho e agitado em temperatura ambiente por 20 min. A camada orgânica foi lavada com 1 N HCl adicional e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (2X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em coluna (EtOAc 0-100%/Hex e depois MeOH 0-10%/DCM, eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**87b**) (1,23 g, 87%) como uma espuma branca. m/z (ESI, íon positivo) = 734,2 [M+H]⁺.

Etapa C. Butil N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-dietoxifosforil-2-metóxi-1-(metoximetil)etoxi]metil]-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-

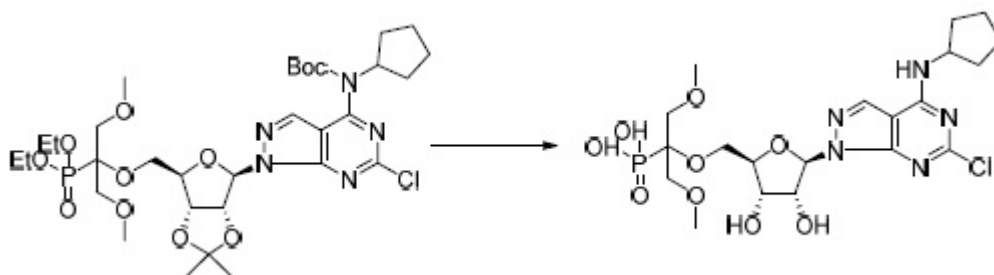
cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-carbamato (87c)



[423] A um frasco de fundo redondo contendo MS de 4 Å ativadas foi adicionada uma solução de **87b** (1,1 g, 1,5 mmol) em DCM (40 ml). A essa solução em agitação foi adicionado 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (2,01 g, 9,36 mmol), seguido pela adição de tetrafluorborato de trimetiloxônio (1,22 g, 7,84 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 7 h, a reação foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml). A solução bifásica foi filtrada para remover as MS, e as MS foram lavadas com água deionizada e DCM. Após separação das duas camadas, a camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado adicional (20 ml). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com DCM (2X) e as camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com 1 N HCl (2X). As camadas aquosas foram combinadas e extraídas com DCM (2X) novamente e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia instantânea em coluna (sílica gel, EtOAc 0-100%/Hexanos, uma eluição de gradiente) para gerar o composto do título (**87c**) (588,4 mg, 52%) como um óleo transparente incolor. m/z (ESI, íon positivo) = 748,3 [M+H]⁺.

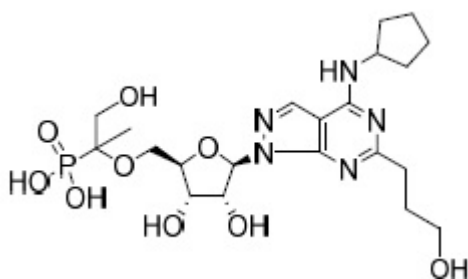
Etapa D. Ácido [1-[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-cloro-4-(ciclopentilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3,4-

diidróxi-tetrahidrofuran-2-il]metóxi]-2-metóxi-1-(metoximetil)etil]fosfônico (87)

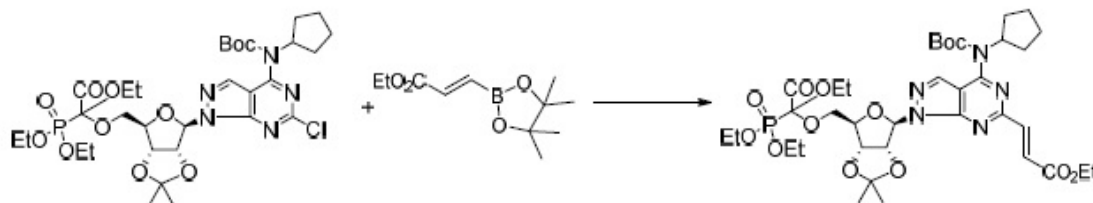


[424] O composto do título foi preparado a partir de **87c** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo **86**, Etapa D. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1 H), 6,20 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,86 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,54 (p, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,47 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,16 (q, J = 4,9 Hz, 1 H), 3,99 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,87 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1 H), 3,86-3,64 (m, 4 H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H). m/z (ESI, íon positivo) = 552,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 88. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Ciclopentilamino)-6-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico (88)

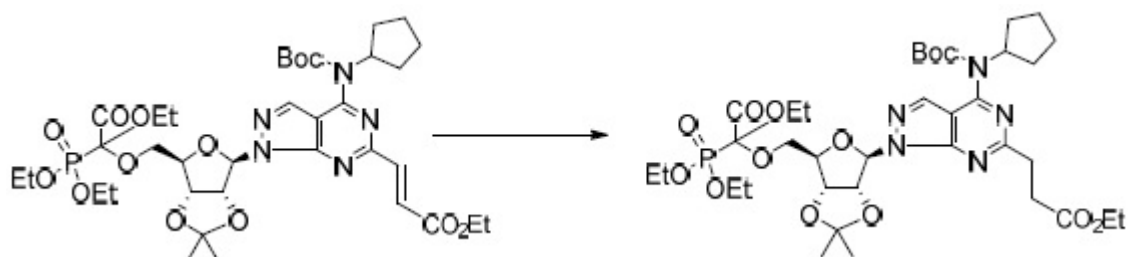


Etapa A. Etil (E)-3-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-etóxi-1-oxopropan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)acrilato (88a)

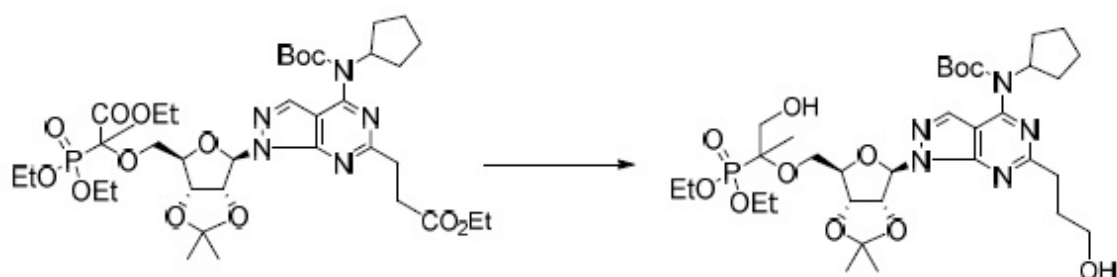
[425] A uma solução de etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetra hidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)propanoato (alfa-metil substituído **1f**) (930 mg, 1,25 mmol) em dioxano (50 ml) foram adicionados (E)-etil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato (565 mg, 2,5 mmol), Na₂CO₃ (400 mg, 3,75 mmol) e água (15 ml). Após a mistura ter sido desgaseificada por N₂ três vezes, Pd(PPh₃)₄ (200 mg) foi adicionado e a mistura resultante foi desgaseificada por mais 5 min. A mistura foi agitada a 90°C por 6 h, resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**88a**) (600 mg, 59% de rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 879,36 [M+H]⁺.

Etapa B. Etil 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-(3-etóxi-3-oxopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metóxi)-2-(dietoxifosforil)propanoato (88b)



[426] A uma solução de **88a** (500 mg, 0,62 mmol) em MeOH (70 ml) foi adicionado Pd-C 10% (0,1 g). Após a mistura ter sido agitada sob 1 atm de H₂ em temperatura ambiente por 3 h, ela foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**88b**) (360 mg, 0,44 mmol, 72% de rendimento) como um óleo amarelo.

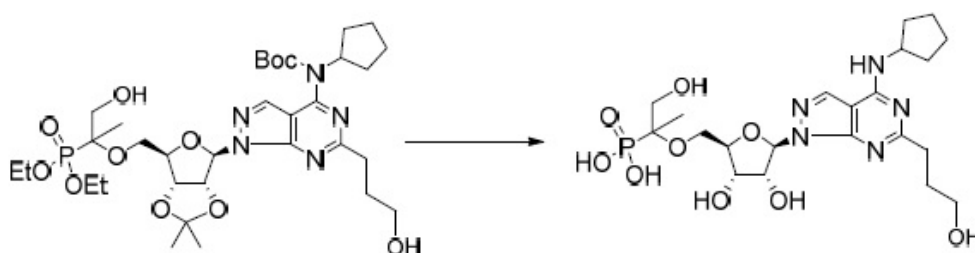
Etapa C. terc-Butil ciclopentil(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(dietoxifosforil)-1-hidroxipropan-2-il)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato (88c**)**



[427] A uma solução de **88b** (360 mg, 0,44 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado LiBH₄ (1,8 ml, 2,0 M em THF) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e depois extinta com NH₄Cl saturado (5 ml). A solução foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto do título (**88c**) (110 mg, 34% de

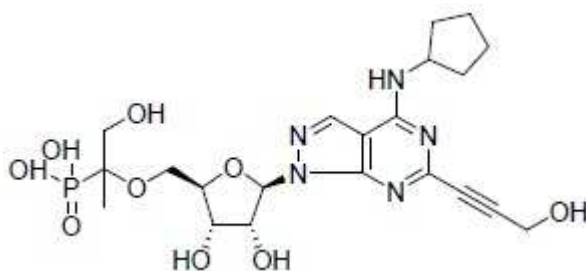
rendimento) como um óleo amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 727,36 $[M+H]^+$.

Etapa D. Ácido 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Ciclopentilamino)-6-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-ilfosfônico (88)



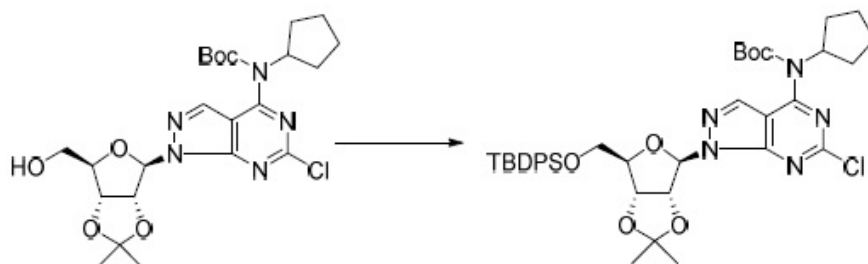
[428] O composto do título foi preparado a partir de **88c** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo **86**, Etapa D. ^1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,34-8,26 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 3H), 3,63-3,51 (m, 3H), 2,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 6H), 1,20 (d, $J = 13,2$ Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) = 531,27 $[M+H]^+$.

Exemplo 89. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Ciclopentilamino)-6-(3-hidroxiprop-1-ino-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico (89)



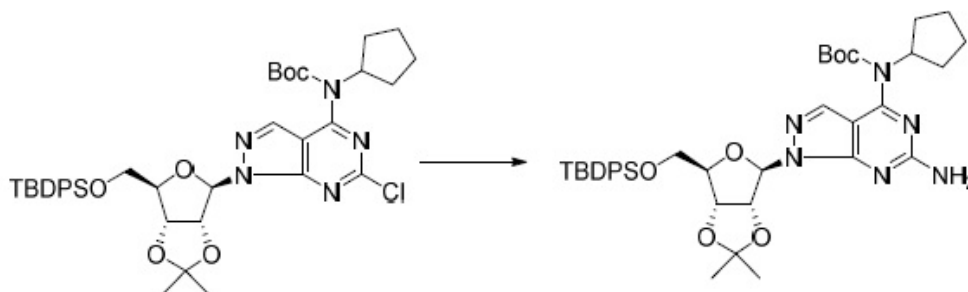
Etapa A. terc-Butil (1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (89a)



[429] A uma solução de **1e** (2,25 g, 4,42 mmol) em DCM (25 ml) foram adicionados TBDPSCl (2,06 g, 7,5 mmol), Et₃N (1,01 g, 10 mmol) e DMAP (53,7 mg, 0,44 mmol). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, ela foi lavada com água (15 ml), NaHCO₃ aquoso saturado (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto do título (**89a**) (3,0 g, 89% de rendimento) como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) = 748,24 [M+H]⁺.

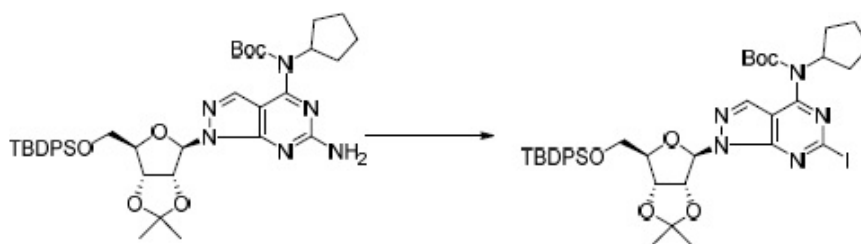
Etapa B. terc-Butil (6-amino-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (89b)



[430] A um reator de alta pressão foram adicionados **89a** (3,0 g, 40,1 mmol), dioxano (90 ml) e NH₃ (300 ml, 5,0 N em metanol). A mistura de reação foi agitada a 87°C de um dia para o outro e concentrada. O resíduo foi purificado por

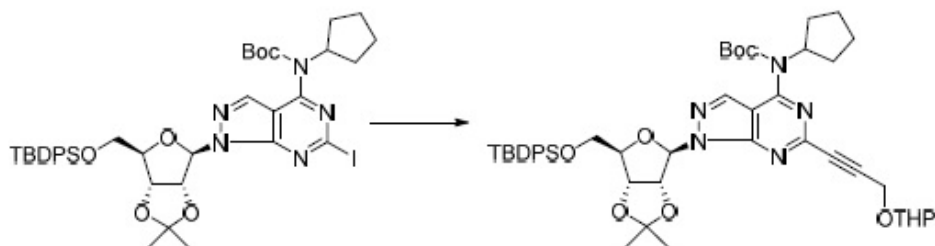
cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**89b**) (1,6 g, 55% de rendimento) como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) = 729,17 $[M+H]^+$.

Etapa C. terc-Butil (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (89c)



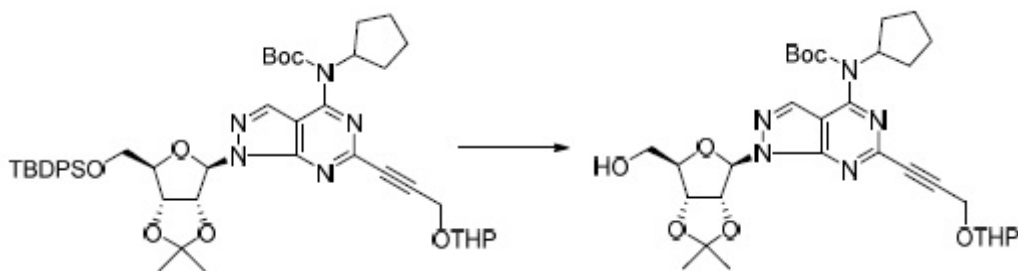
[431] A uma solução de **89b** (5,9 g, 8,1 mmol) em THF (70 ml) foram adicionados CuI (2,0 g, 10,5 mmol), I_2 (2,67 g, 10,5 mmol) e CH_2Cl_2 (2,89 g, 10,5 mmol). A mistura foi degaseificada por N_2 três vezes, subseqüentemente, nitrito de terc-butila (3,34 g, 32,4 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi degaseificada por mais 5 min. A mistura foi agitada no refluxo por 2 h e depois resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**89c**) (2,3 g, 34% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 909,26 $[M+H]^+$.

Etapa D. terc-Butil (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)óxi)prop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-

il)(ciclopentil)carbamato (89d)

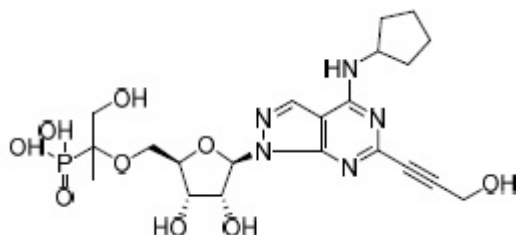
[432] A uma solução de **89c** (1,5 g, 1,8 mmol) em dioxano (20 ml) foram adicionados CuI (20 mg), 2-(prop-2-iniloxi)tetrahydro-2H-pirano (0,326 g, 2,5 mmol) e TEA (10 ml). Após a mistura ter sido desgaseificada por N₂ três vezes, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38 mg, 0,03 equivalente) foi adicionado e a mistura resultante foi desgaseificada por 5 min. A mistura foi agitada a 40°C por 1 h e depois resfriada até a temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**89d**) (1,3 g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo. m/z (ESI, íon positivo) = 851,43 [M+H]⁺.

Etapa E. terc-Butil ciclopentil(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)óxi)prop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato (89e)



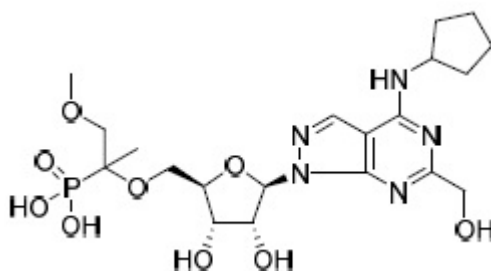
[433] A uma solução de **89d** (1,3 g, 1,5 mmol) em THF (20 ml) a 0°C foi adicionado TBAF (0,75 g, 2,4 mmol). Após a mistura ter sido agitada a 25°C por 1 h, ela foi extinta com NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**89e**) (0,69 g, 73% de rendimento) como um sólido violeta. m/z (ESI, íon positivo) = 613,31 [M+H]⁺.

Etapa F. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(3-hidroxi-prop-1-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-yl)metóxi)-1-hidroxi-propan-2-yl)fosfônico (89)

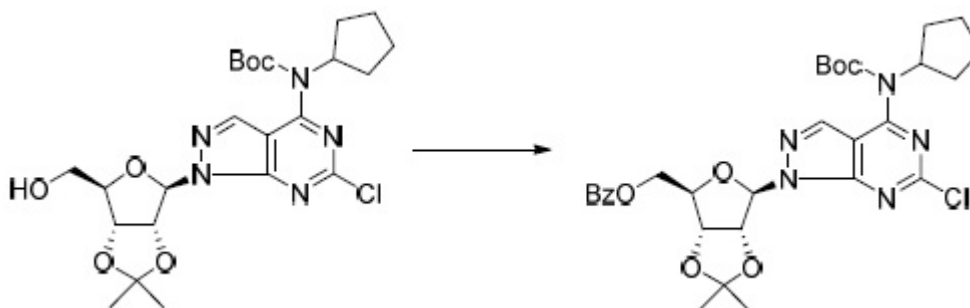


[434] O composto do título foi preparado a partir de **89e** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 8, Etapas C, D e F. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,31-8,19 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 3H), 4,34-4,17 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,52-3,47 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 6H), 1,18 (d, J = 14 Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) = 527,18 [M+H]⁺.

Exemplo 90. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-yl)metóxi)-1-metoxipropan-2-yl)fosfônico (90)

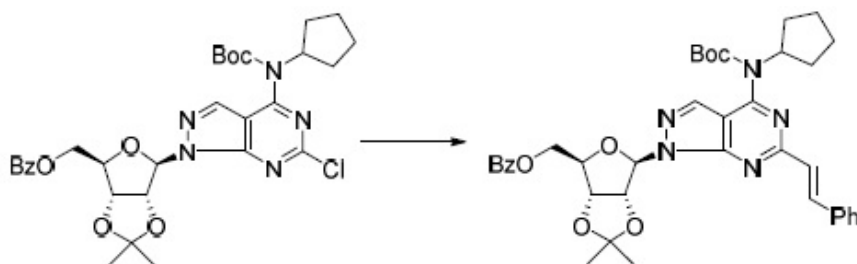


Etapa A. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (90a)



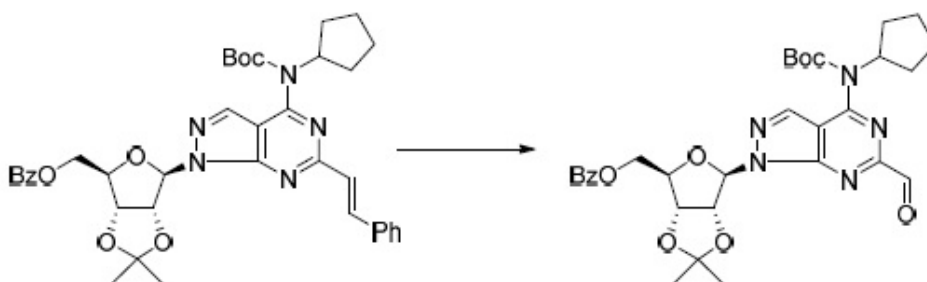
[435] A uma solução de **1e** (5,0 g, 9,8 mmol), trietilamina (2,98 g, 29,5 mmol) e DMAP (300 mg, 2,5 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado gota-a-gota BzCl (2,07 g, 14,7 mmol) a 0°C ao longo de 10 min. Foi permitido que a mistura se aquecesse até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi lavada com NaHCO₃ aquoso. A camada orgânica foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**90a**) (5,2 g, 87% de rendimento).

Etapa B. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-((E)-estiril)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilbenzoato (90b)



[436] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (987 mg, 0,85 mmol) foi adicionado a uma mistura de **90a** (5,2 g, 8,48 mmol), ácido (E)-estirilborônico (1,88 g, 12,7 mmol) e Na_2CO_3 (2,7 g, 25,4 mmol) em THF (120 ml) e água (40 ml). A mistura de reação foi refluxida sob nitrogênio de um dia para o outro. Após a mistura ter sido resfriada até a temperatura ambiente, ela foi diluída com água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**90b**) (5 g, 86% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 688,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

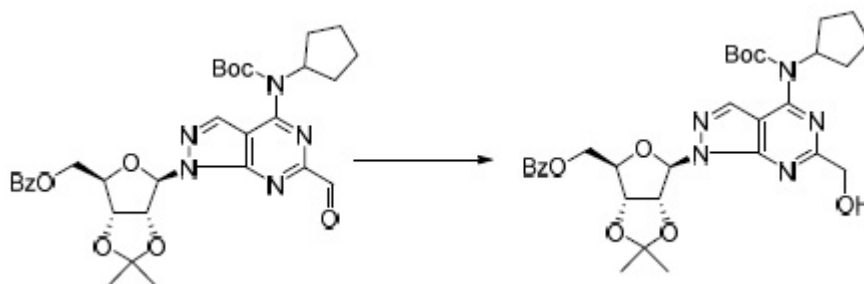
Etapa C. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-formil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (90c)



[437] A uma solução de **90b** (5 g, 7,34 mmol) e 2,6-lutidina (1,57 g, 14,7 mmol) em THF (200 ml) e água (100 ml) foi adicionado NaIO_4 (9,43 g, 44,1 mmol), seguido por adição de $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (67 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em

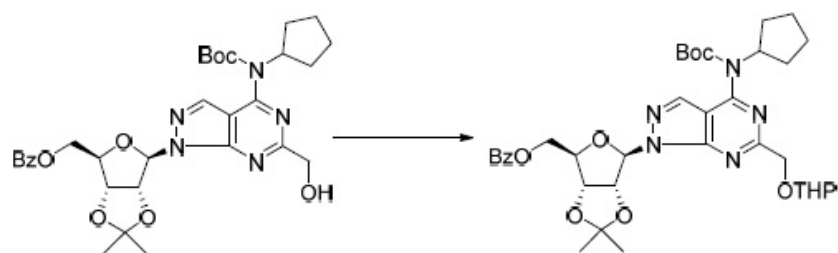
temperatura ambiente de um dia para o outro e depois diluída com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ saturado, salmoura, seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**90c**) (4 g, 90% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 629,9 [M+Na]⁺.

Etapa D. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (90d)



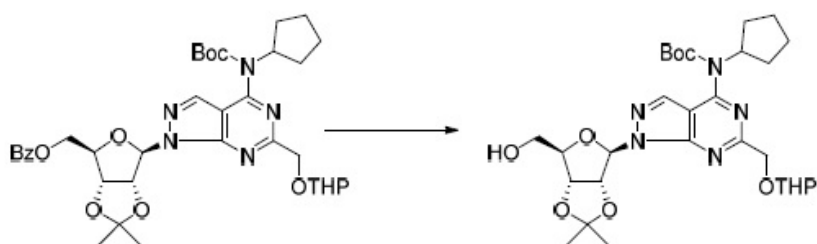
[438] NaBH₄ (375 mg, 9,88 mmol) foi adicionado a uma solução de **90c** (4 g, 6,59 mmol) em metanol (100 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 1 h, ela foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em coluna para fornecer o composto do título (**90d**) (3,8 g, 95% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 610,0 [M+H]⁺.

Etapa E. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((terc-Butoxicarbonil)(ciclopentil)amino)-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)óxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (90e)



[439] PPTS (470 mg, 1,87 mmol) foi adicionado a uma solução de **90d** (3,8 g, 6,2 mmol) e 3,4-diidro-2H-pirano (5,2 g, 62 mmol) em DCM (120 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, ela foi lavada com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**90e**) (4 g, 92% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 694,6 [M+H]⁺.

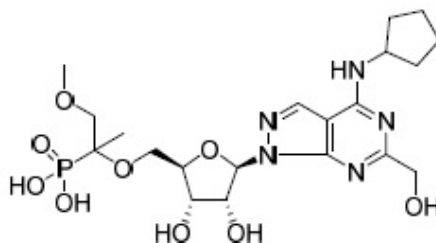
Etapa F. terc-butil Ciclopentil(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)óxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato (90f)



[440] K₂CO₃ (1,19 g, 8,66 mmol) foi adicionado a uma solução de **90e** (4 g, 5,84 mmol) em metanol (150 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 1 h, ela foi derramada sobre salmoura e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia em coluna para gerar o composto do título **90f** (3 g, 88% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 590,2

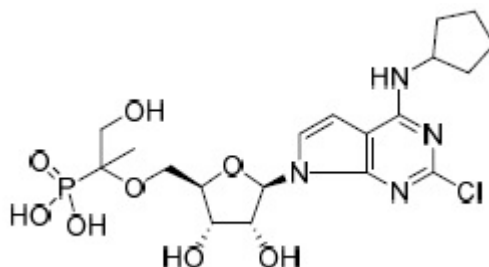
[M+H]⁺.

Etapas G. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Ciclopentilamino)-6-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-metoxipropan-2-il)fosfônico (90)



[441] O composto do título foi preparado a partir de **90f** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 8, Etapas C e D, seguidos pelas Etapas C e D no Exemplo **87**. ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,24-8,48 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 3H), 4,43 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,22-1,16 (dd, J = 14,8 Hz, 6,4 Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) = 517,8 [M+H]⁺.

Exemplo 91. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxipropan-2-il)fosfônico (91)

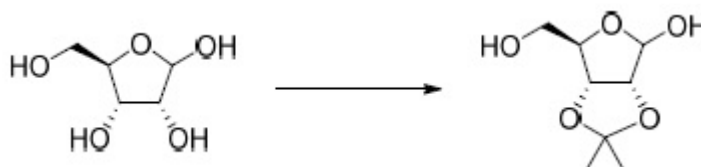


Etapas A. 2-cloro-N-ciclopentil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (91a)



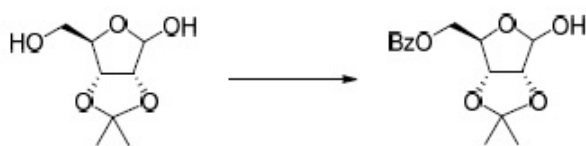
[442] A mistura de 2,4-dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (5 g, 26,74 mmol), ciclopentanamina (3,41 g, 40,11 mmol) e trietilamina (5,4 g, 53,48 mmol) em etanol (50 ml) foi refluída de um dia para o outro. A mistura foi concentrada até a secura, o resíduo foi tratado com água (50 ml) e a mistura foi agitada por 1 h. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo para gerar o composto do título (**91a**) (6 g, 95% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 237,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. ((3aR,6R,6aR)-6-(Hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (91b)



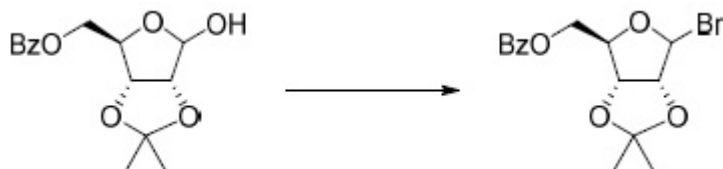
[443] Ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) foi adicionado a uma suspensão de D-ribose (12,5 g, 90 mmol) em acetona (125 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 90 min para obter uma solução transparente, que foi então neutralizada com carbonato de sódio aquoso saturado. A mistura foi filtrada sobre Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o composto do título (**91b**) (16 g), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa C. ((3aR,4R,6aR)-6-Hidróxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (84c)



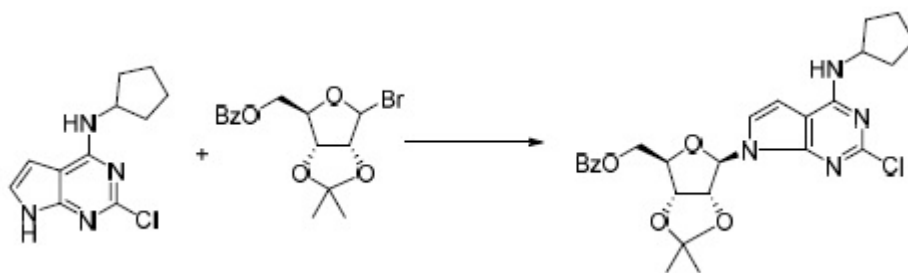
[444] A uma solução de **91b** (16 g, 90 mmol) em piridina (60 ml) foi adicionado gota-a-gota BzCl (12,9 g, 91 mmol) a 0°C. Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, ela foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com EtOAc e a solução foi lavada com ácido cítrico 5% aquoso. A camada orgânica foi seca e concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc 20%/Petróleo) para gerar o composto do título (**91c**) (12 g, 49% de rendimento ao longo de duas etapas). m/z (ESI, íon positivo) = 316,4 [M+Na]⁺.

Etapa D. ((3aR,4R,6aR)-6-Bromo-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (91d)



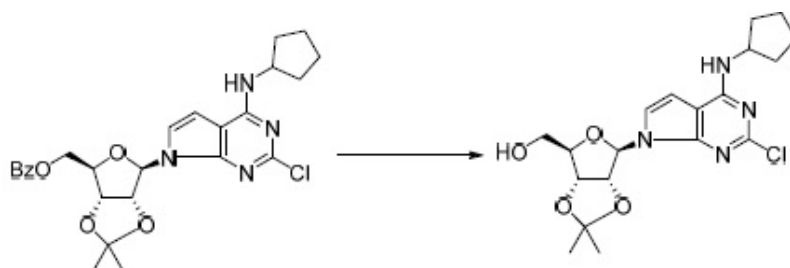
[445] A uma solução de **91c** (3,3 g, 11,22 mmol) em DCM seco (60 ml) foi adicionado gota-a-gota TMSBr (5,15 g, 33,66 mmol) a 0°C. A seguir, foi permitido que a mistura se aquecesse até a temperatura ambiente e ela foi agitada por 2 h, e concentrada em vácuo em temperatura ambiente. O resíduo foi usado na etapa seguinte imediatamente.

Etapa E. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil benzoato (91e)



[446] A uma suspensão de **91a** (608 mg, 2,58 mmol) em MeCN seco (20 ml) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 155 mg, 3,86 mmol). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 0,5 h, uma solução de **91d** (1,1 g, 3,09 mmol) em MeCN seco (10 ml) foi adicionada à solução acima. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e depois derramada em NH₄Cl saturado. A solução foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**91e**) (1 g, 76% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 535,1 [M+Na]⁺.

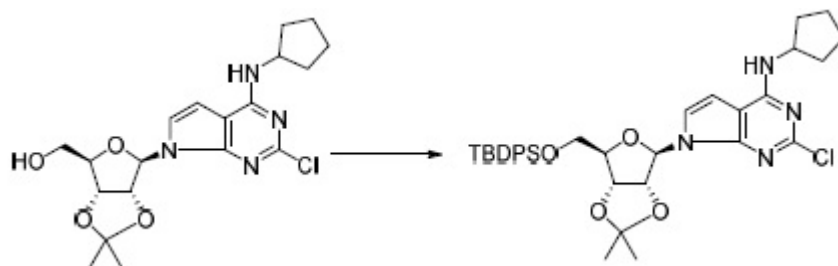
Etapa F. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (91f)



[447] K₂CO₃ (248 mg, 1,85 mmol) foi adicionado a uma solução de **91e** (460 mg, 0,90 mmol) em MeOH (10 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 0,5 h, ela foi extinta com ácido acético e concentrada até a secura. Os resíduos foram purificados por cromatografia em coluna

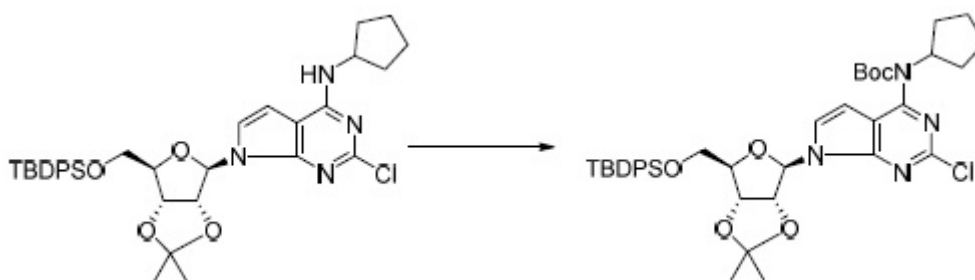
para fornecer o composto do título (**91f**) (350 mg, 95% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 430,7 $[M+Na]^+$.

Etapa G. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-Butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-N-ciclopentil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (91g)



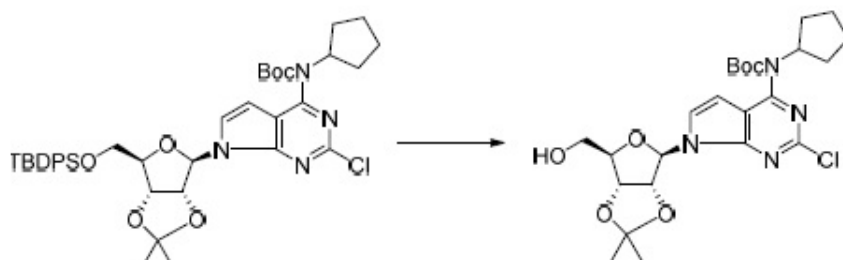
[448] TBDPSCl (405 mg, 1,47 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de **91f** (400 mg, 0,98 mmol) e imidazol (200 mg, 2,94 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C. Foi permitido que a mistura se aquecesse até a temperatura ambiente e ela foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi derramada em água e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**91g**) (500 mg, 86% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 646,54 $[M+H]^+$.

Etapa H. terc-Butil (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildifenisilil)óxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil)carbamato (91h)



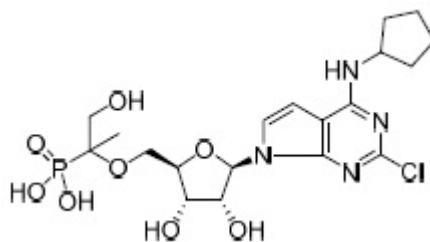
[449] Boc₂O (506,2 mg, 2,32 mmol) foi adicionado a uma solução de **91g** (500 mg, 0,84 mmol), trietilamina (258 mg, 2,55 mmol) e DMAP (19 mg, 0,15 mmol) em DMF (10 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 2 dias, ela foi derramada água e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**91h**) (140 mg, 24% de rendimento).

Etapa I. terc-Butil (2-cloro-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(ciclopentil) carbamato (91i)



[450] TBAF (98 mg, 0,38 mmol) foi adicionado a uma solução de **91h** (140 mg, 0,19 mmol) em THF (10 ml). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, ela foi derramada água e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o composto do título (**91i**) (90 mg, 95% de rendimento). m/z (ESI, íon positivo) = 508.7[M+H]⁺.

Etapa J. Ácido (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-diidroxitetrahidrofuran-2-il)metóxi)-1-hidroxiopropan-2-il)fosfônico (91)



[451] O composto do título foi preparado a partir de **91i** por procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 8, Etapas C, D e F. ^1H -RMN(D_2O , 400 MHz) δ 7,31-7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,88-3,58 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,30-1,26 (d, J = 14,4 Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) = 506,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplos 92-248: Os Exemplos 92-248 foram sintetizados como descrito nos exemplos 1-8, 15-17, 55-58 e 84-91.

Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
92	575,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$	144	493,94 $[\text{M}+\text{H}]^+$	196	562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
93	585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	145	547,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$	197	562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
94	588,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	146	562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	198	582,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
95	606,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	147	534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	199	528,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
96	590,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	148	521,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$	200	523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
97	546,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	149	494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	201	580,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
98	546,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	150	538,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	202	506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
99	574,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$	151	538,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	203	580,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
100	598,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	152	507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	204	550,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
101	494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	153	561,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$	205	528,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
102	494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	154	571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	206	592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
103	576,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	155	571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	207	606,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
104	576,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	156	535,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$	208	606,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
105	522,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	157	507,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$	209	590,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
106	522,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	158	522,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	210	566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
107	586,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	159	507,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$	211	537,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
108	574, 2 [M+H] ⁺	160	508, 1 [M+H] ⁺	212	590, 2 [M+H] ⁺
109	523, 0 [M+H] ⁺	161	507, 9 [M+H] ⁺	213	562, 2 [M+H] ⁺
110	523, 2 [M+H] ⁺	162	511, 0 [M+H] ⁺	214	562, 2 [M+H] ⁺
111	521, 1 [M+H] ⁺	163	578, 2 [M+H] ⁺	215	567, 1 [M+H] ⁺
112	552, 1 [M+H] ⁺	164	564, 0 [M+H] ⁺	216	567, 1 [M+H] ⁺
113	572, 0 [M+H] ⁺	165	547, 8 [M+H] ⁺	217	572, 2 [M+H] ⁺
114	566, 2 [M+H] ⁺	166	538, 1 [M+H] ⁺	218	572, 2 [M+H] ⁺
115	566, 2 [M+H] ⁺	167	564, 1 [M+H] ⁺	219	575, 2 [M+H] ⁺
116	510, 1 [M+H] ⁺	168	586, 1 [M+H] ⁺	220	552, 1 [M+H] ⁺
117	493, 0 [M+H] ⁺	169	552, 1 [M+H] ⁺	221	552, 1 [M+H] ⁺
118	566, 2 [M+H] ⁺	170	578, 2 [M+H] ⁺	222	578, 1 [M+H] ⁺
119	560, 0 [M+H] ⁺	171	578, 2 [M+H] ⁺	223	576, 3 [M+H] ⁺
120	560, 0 [M+H] ⁺	172	568, 2 [M+H] ⁺	224	572, 0 [M+H] ⁺
121	574, 2 [M+H] ⁺	173	547, 9 [M+H] ⁺	225	576, 2 [M+H] ⁺
122	574, 2 [M+H] ⁺	174	537, 8 [M+H] ⁺	226	606, 1 [M+H] ⁺
123	534, 1 [M+H] ⁺	175	578, 2 [M+H] ⁺	227	657, 9 [M+H] ⁺
124	552, 1 [M+H] ⁺	176	590, 0 [M+H] ⁺	228	537, 8 [M+H] ⁺
125	538, 3 [M+H] ⁺	177	626, 1 [M+H] ⁺	229	629, 2 [M+H] ⁺
126	534, 1 [M+H] ⁺	178	567, 1 [M+H] ⁺	230	615, 3 [M+H] ⁺
127	503, 9 [M+H] ⁺	179	614, 2 [M+H] ⁺	231	643, 2 [M+H] ⁺
128	503, 9 [M+H] ⁺	180	614, 1 [M+H] ⁺	232	566, 2 [M+H] ⁺
129	505, 9 [M-H] ⁻	181	564, 0 [M+H] ⁺	233	566, 2 [M+H] ⁺
130	494, 3 [M+H] ⁺	182	547, 9 [M+H] ⁺	234	590, 2 [M+H] ⁺
131	507, 9 [M+H] ⁺	183	561, 7 [M+H] ⁺	235	586, 2 [M+H] ⁺
132	509, 8 [M+H] ⁺	184	562, 0 [M+H] ⁺	236	580, 2 [M+H] ⁺
133	548, 1 [M+H] ⁺	185	580, 2 [M+H] ⁺	237	524, 1 [M+H] ⁺
134	534, 1 [M+H] ⁺	186	534, 1 [M+H] ⁺	238	524, 2 [M+H] ⁺
135	534, 1 [M+H] ⁺	187	628, 0 [M+H] ⁺	239	550, 1 [M+H] ⁺

Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS	Ex	Dados de MS
136	534,1 [M+H] ⁺	188	628,2 [M+H] ⁺	240	562,2 [M+H] ⁺
137	584,1 [M+H] ⁺	189	586,2 [M+H] ⁺	241	562,2 [M+H] ⁺
138	584,1 [M+H] ⁺	190	628,2 [M+H] ⁺	242	538,1 [M+H] ⁺
139	507,9 [M+H] ⁺	191	564,0 [M+H] ⁺	243	610,2 [M+H] ⁺
140	507,8 [M+H] ⁺	192	556,1 [M+H] ⁺	244	610,2 [M+H] ⁺
141	548,1 [M+H] ⁺	193	506,9 [M+H] ⁺	245	582,3 [M+H] ⁺
142	509,1 [M+H] ⁺	194	506,8 [M+H] ⁺	246	582,1 [M+H] ⁺
143	521,92 [M+H] ⁺	195	591,1 [M+H] ⁺	247	538,2 [M+H] ⁺
				248	566,2 [M+H] ⁺

II. Avaliação biológica

Exemplo A1: Ensaio bioquímico

Condição de reação do ensaio

- Volume do ensaio: 70 µl
- Volume de reação: 50 µl
- CD73: 0,3208 nM
- AMP: 15 µM
- Tampão de Ensaio: 25 mM de Tris-HCl, pH 7,4, Brij-35 0,01%, BSA 0,01%, 5 mM de MgCl₂

Procedimento do ensaio:

[452] Usada uma placa transparente de 384 poços.

[453] Titulação de dose feita de compostos de teste em tampão de ensaio, titulações de 1/2 log de 10 pontos em duplicatas partindo de 100 µM.

[454] Adicionados 25 µl de CD73 a cada poço para uma concentração final de 320 pM.

[455] Incubados em temperatura ambiente por 15 min.

[456] Adicionados 25 µl de AMP a cada poço para uma concentração final de 15 µM.

[457] Incubados em temperatura ambiente por 10 min.

[458] Adicionados 10 µl de Reagente Verde Malaquita A, incubar em temperatura ambiente por 10 min.

[459] Adicionados 10 µl de Reagente Verde Malaquita B, incubar em temperatura ambiente por 45 min.

[460] Ler a Absorbância em leitora de placas Envision usando filtro de excitação: Cy5 620 nM.

[461] A habilidade dos compostos revelados nesse relatório descritivo para inibir atividade de CD73 foi quantificada e os respectivos valores da IC₅₀ foram determinados. A Tabela 2 fornece os valores bioquímicos da IC₅₀ de compostos revelados nesse relatório descritivo.

TABELA 2

Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica
1	A	84	A	154	A
2	B	85	A	155	A
3	A	86	A	156	A
4	A	87	A	157	A
5	A	88	A	158	A
6	A	89	A	159	A
7	A	90	A	160	A
8	A	91	A	161	A
9	B	92	A	162	A
10	A	93	A	163	A
11	A	94	B	164	A
12	A	95	A	165	A
13	A	96	A	166	A
14	A	97	A	167	A
15	A	98	A	168	A

Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica
16	A	99	A	169	A
17	B	100	A	170	A
20	B	101	A	171	A
21	A	102	A	172	A
22	A	103	A	173	A
23	A	104	A	174	A
24	A	105	A	175	A
25	A	106	A	176	A
26	A	107	A	177	A
27	A	108	A	178	A
28	A	109	A	179	A
29	A	110	A	180	A
30	A	111	A	181	A
31	A	112	B	182	A
32	A	113	A	183	A
33	A	114	A	184	A
34	B	115	A	185	A
35	A	116	A	186	A
36	A	117	A	187	B
37	A	118	A	188	B
38	B	119	A	189	A
39	A	120	A	190	A
40	A	121	A	191	A
41	B	122	A	192	A
42	A	123	A	193	A
53	A	124	A	194	A
54	A	125	A	195	A

Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica
55	A	126	A	196	A
56	A	127	A	197	A
57	A	128	A	198	A
58	A	129	A	199	A
59	B	130	A	200	A
60	A	131	A	201	A
61	A	132	A	202	A
62	A	133	A	203	A
63	A	134	A	204	A
64	A	135	A	205	A
65	A	136	A	206	A
66	A	137	A	207	A
67	A	138	A	208	A
68	A	139	A	209	A
69	A	140	A	210	A
70	B	141	A	211	A
71	C	142	A	212	A
72	A	143	A	213	A
73	A	144	A	214	A
74	A	145	A	215	A
75	A	146	A	216	A
76	A	147	A	217	A
77	A	148	A	218	A
78	A	149	A	219	A
79	A	150	A	220	B
80	B	151	A	221	A
81	C	152	A	222	A

Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica	Ex	IC₅₀ Bioquímica
82	A	153	A	224	A
83	A			227	A
				228	A

A: $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$;

B: $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1 \text{ }\mu\text{M}$

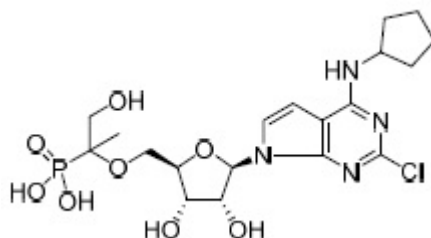
C: $1 \text{ }\mu\text{M} < IC_{50}$

NT: Não testado

[462] Os exemplos e modalidades descritas nesse relatório descritivo têm apenas fins ilustrativos e, em algumas modalidades, várias modificações ou alterações devem ser incluídas dentro da abrangência da revelação e do escopo das reivindicações em anexo.

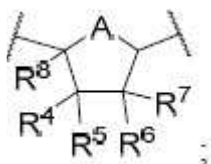
REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero, ou uma variante isotópica deste:

**Fórmula (II)**

em que:

Anel A é



Q^1 é N e Q^2 é CW ou Q^1 é N e Q^2 é N;

Q^3 e Q^4 são independentemente N ou CW; desde que pelo menos um de Q^3 seja Q^4 seja N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O-;

X é -S- ou -O-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou

heteroaril;

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um

cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} ;

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente C₁-C₆ alquil, C₁-C₆

haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a};

cada R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a};

ou R¹⁵ e R¹⁶ são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b};

cada R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆

alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquênil ou C₂-C₆ alquinil;

R²¹ e R²² são independentemente hidrogênio, C₁-C₂₀ alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil), C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a};

ou R²¹ e R²² são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b};

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquênil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquênil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquênil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquênil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que

o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil; e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q¹ é N; e

Q² é CW.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q¹ é N; e

Q² é N.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^3 é N e Q^4 é CW.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^4 é N e Q^3 é CW.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^3 é N e Q^4 é N.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquil.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada W é hidrogênio.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a}.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio, $-OR^b$, C_2-C_6 alquinil ou C_1-C_6 hidroxialquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} .

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} .

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é C_1-C_6 alquil, cicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril) ou C_1-C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um,

dois ou três R^{1a}.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R¹ é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a}.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ fluoralquil.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C₁-C₆ alquil.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R² é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R² é hidrogênio.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, ou um sal farmaceuticamente aceitável,

solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁸ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁸ é hidrogênio.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio ou C₁-C₆ alquil.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁹ e R¹⁰ são hidrogênio.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

A é -O-.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

X é -O-.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1-24, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-26, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OH.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-28, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente halogênio ou -OH.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste,

caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou -OH.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são -OH.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-31, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R²¹ e R²² são hidrogênio.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R¹² é hidrogênio, halogênio, -OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a}.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-33, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R¹² é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou C₂-C₆ alquinil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a}.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1-34, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{12} é hidrogênio.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é halogênio, -CN, -OR¹³, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil, ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a}.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-37, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é -CN, -S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil ou heteroaril; em que cada

alquil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-39, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é C_1 - C_6 alquil substituído com um R^{11a} .

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-40, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-43, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-44, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} .

46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-45, ou um sal farmaceuticamente aceitável,

solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil ou cicloalquil; em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} .

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-45, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-47, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-48, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

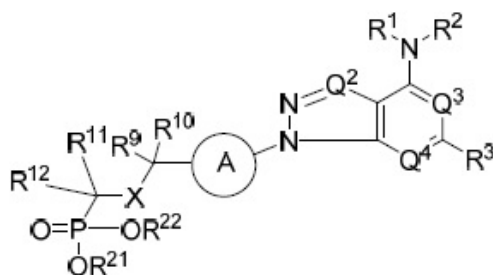
cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-49, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

51. Composto caracterizado por ter a Fórmula (IV), ou

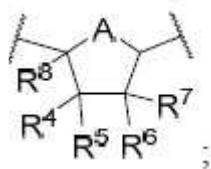
um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste:



Fórmula (IV)

em que:

Anel A é



Q^2 é N ou CW;

Q^3 é N e Q^4 é CW;

ou Q^3 é CW e Q^4 é N;

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

A é -O- ou -CH₂-;

X é -O-, -S-, -S(=O)₂-, -NR¹⁷-, ou -C(R¹⁸)₂-;

R¹ e R² são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C₁-C₆ alquil(aril), C₁-C₆ alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a};

ou R¹ e R² são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1b} ;

cada R^{1a} e R^{1b} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^3 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} ;

cada R^{3a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, -

OR^b, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril;

R⁸ é hidrogênio, halogênio, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

R¹¹ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a};

R¹² é hidrogênio, halogênio, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a};

ou R¹¹ e R¹² são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b};

cada R^{11a} , R^{11b} e R^{12a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} ;

cada R^{11c} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(aril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heteroaril), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(cicloalquil) ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil(heterocicloalquil);

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} ;

cada R^{14} é independentemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou

heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{14a} ;

cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15a} ;

ou R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{15b} ;

cada R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} e R^{15b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1 - C_6 alquil(aril), C_1 - C_6 alquil(heteroaril), C_1 - C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1 - C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_2 - C_6 alquenil ou C_2 - C_6 alquinil;

R^{17} é hidrogênio, -CN, -OR^b, -S(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -

$C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

cada R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil);

R^{21} e R^{22} são independentemente hidrogênio, C_1-C_{20} alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil), C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21a} ;

ou R^{21} e R^{22} são tomados em conjunto com os átomos aos quais estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{21b} ;

cada R^{21a} e R^{21b} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6

alquil(heteroaril), C₁-C₆ alquil(cicloalquil) ou C₁-C₆ alquil(heterocicloalquil);

cada R^a é independentemente C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

cada R^b é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

e

cada R^c e R^d é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que o alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídos com um, dois ou três oxo (quando factível), halogênio, -OH, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil;

ou R^c e R^d são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três oxo, halogênio, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou

variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^2 é CW.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^2 é N.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-53, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^3 é N e Q^4 é CW.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-54, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

Q^4 é N e Q^3 é CW.

56. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada W é independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquil.

57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-56, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada W é hidrogênio.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-57, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste,

caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio, $-OR^b$, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 hidroxialquil ou C_1-C_6 heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} .

59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-58, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio, $-OR^b$, C_2-C_6 alquinil ou C_1-C_6 hidroxialquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{3a} .

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-59, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halogênio.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-60, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, C_1-C_6 alquil(aril), C_1-C_6 alquil(heteroaril), C_1-C_6 alquil(cicloalquil) ou C_1-C_6 alquil(heterocicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} .

62. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-61, ou um sal farmaceuticamente aceitável,

solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é C_1 - C_6 alquil, cicloalquil, C_1 - C_6 alquil(aril) ou C_1 - C_6 alquil(cicloalquil); em que cada alquil, cicloalquil, e aril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} .

63. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é cicloalquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{1a} .

64. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-63, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{1a} é independentemente oxo (quando factível) halogênio, -CN, -OR^b, C_1 - C_6 alquil ou C_1 - C_6 fluoralquil.

65. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-64, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{1a} é independentemente halogênio ou C_1 - C_6 alquil.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-65, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

67. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-66, ou um sal farmaceuticamente aceitável,

solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio.

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-67, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^8 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-68, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^8 é hidrogênio.

70. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-69, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquil.

71. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-70, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^9 e R^{10} são hidrogênio.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-71, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

A é -O-.

73. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 51-72, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

A é $-\text{CH}_2-$.

74. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-73, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-74, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^5 e R^6 são hidrogênio.

76. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-75, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio, -OR^b, C₁-C₆ alquil ou C₁-C₆ haloalquil.

77. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-76, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^4 e R^7 são independentemente hidrogênio, halogênio ou -OH.

78. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-77, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste,

caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente halogênio ou -OH.

79. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-78, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou -OH.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-79, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R⁴ e R⁷ são -OH.

81. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-80, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R²¹ e R²² são hidrogênio.

82. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-81, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R¹² é hidrogênio, halogênio, -OR¹³, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₂-C₆ alquinil ou C₁-C₆ heteroalquil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a}.

83. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-82, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{12} é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 hidroxialquil ou C_2 - C_6 alquinil; em que cada alquil e alquinil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{12a} .

84. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-83, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{12} é hidrogênio.

85. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-84, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_2 - C_6 alquinil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

86. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-85, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é $-CN$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_2 - C_6 alquinil, ou heteroaril; em que cada alquil, alquinil e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

87. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 51-86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11a} .

88. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-87, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} é C_1 - C_6 alquil substituído com um R^{11a} .

89. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-88, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é oxo (quando factível), halogênio, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 hidroxialquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

90. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-89, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é independentemente oxo (quando factível), halogênio, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$,

heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11c} .

91. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-90, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{11a} é independentemente $-OR^{13}$.

92. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-91, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{11b} .

93. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-92, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril; em que cada alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} .

94. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-93, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6

haloalquil ou cicloalquil; em que cada alquil e cicloalquil é independentemente opcionalmente substituído com um, dois ou três R^{13a} .

95. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-94, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{13} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

96. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-95, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{14} é independentemente C_1 - C_6 alquil.

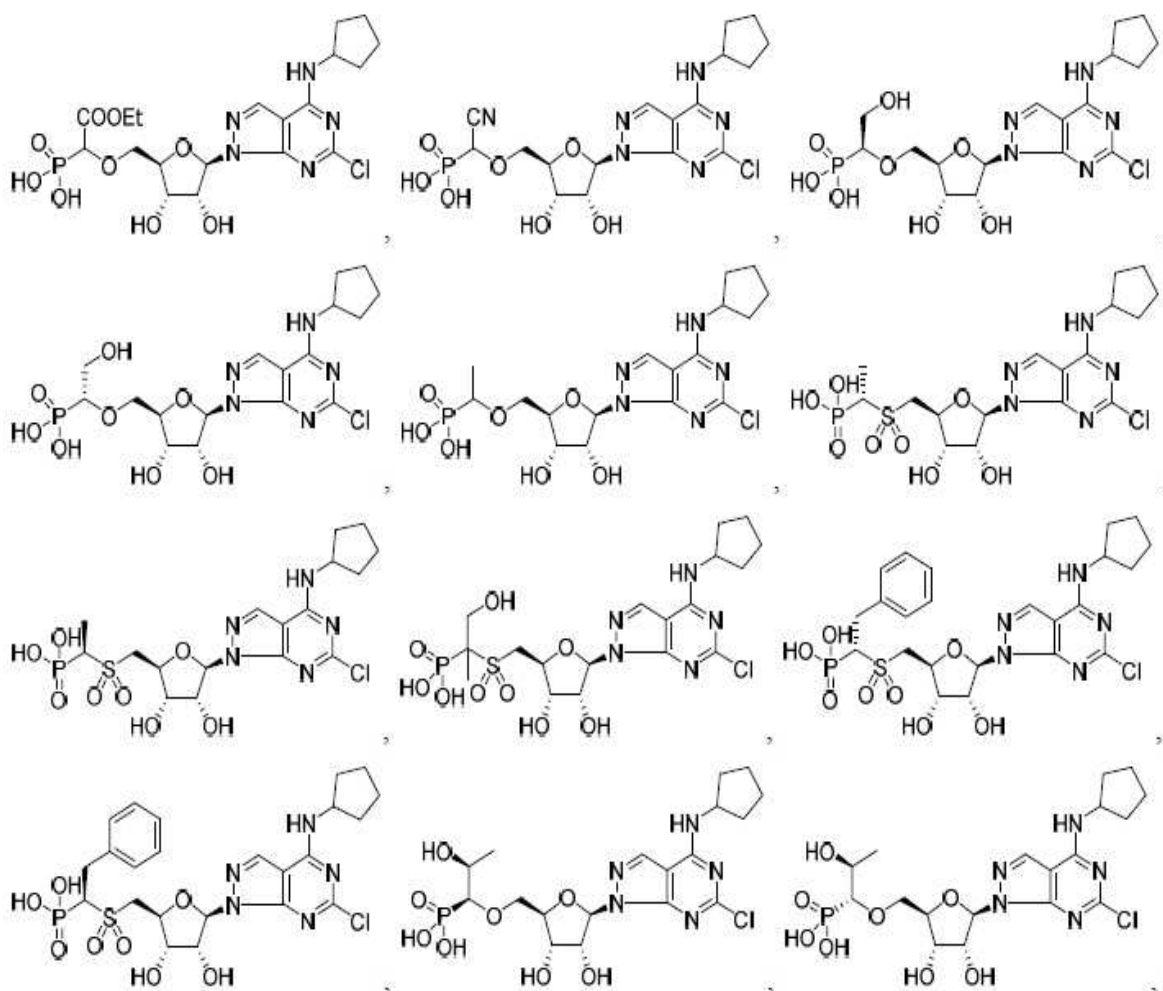
97. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-96, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

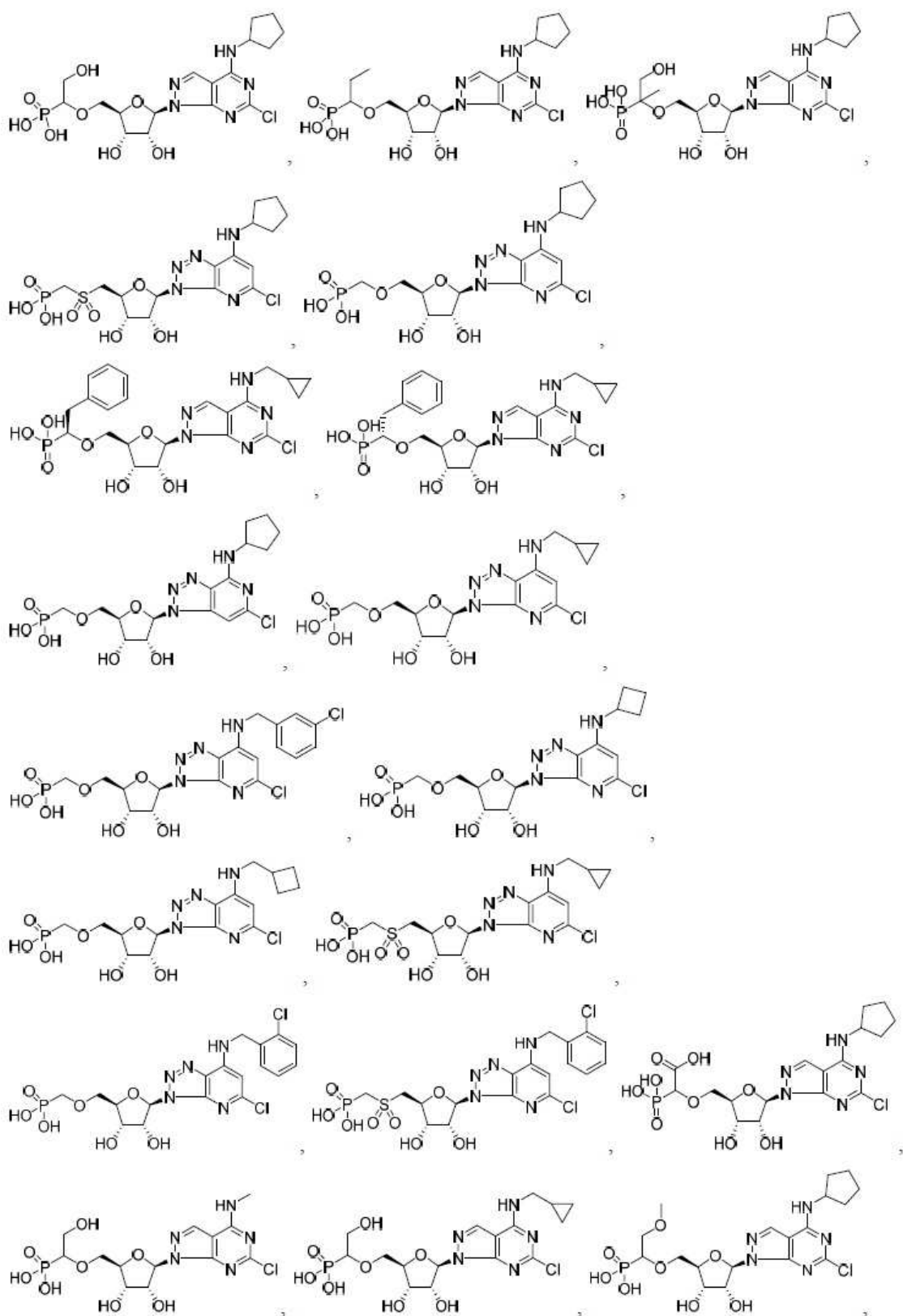
cada R^{15} e R^{16} é independentemente hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil.

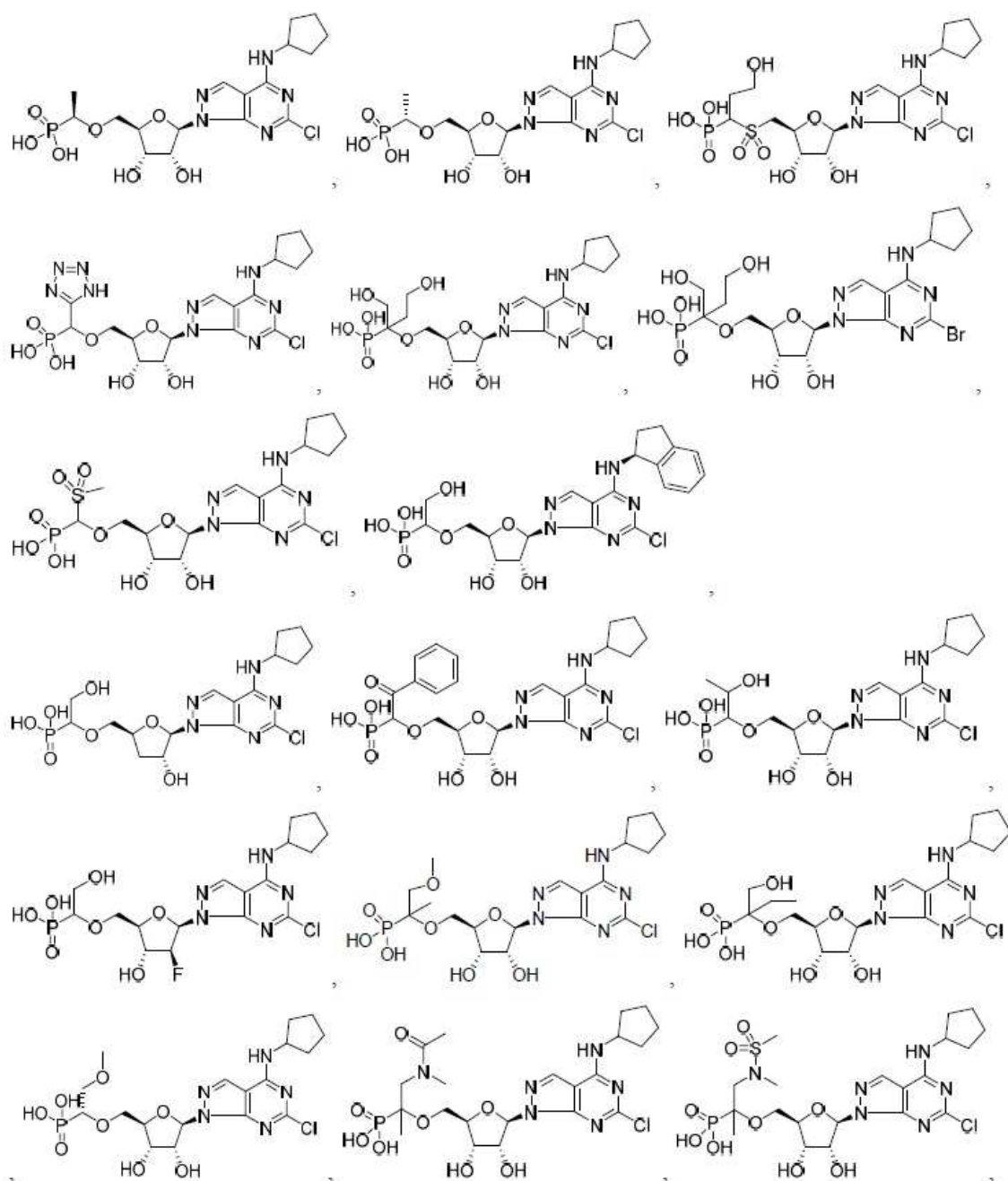
98. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-97, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero ou variante isotópica deste, caracterizado pelo fato de que:

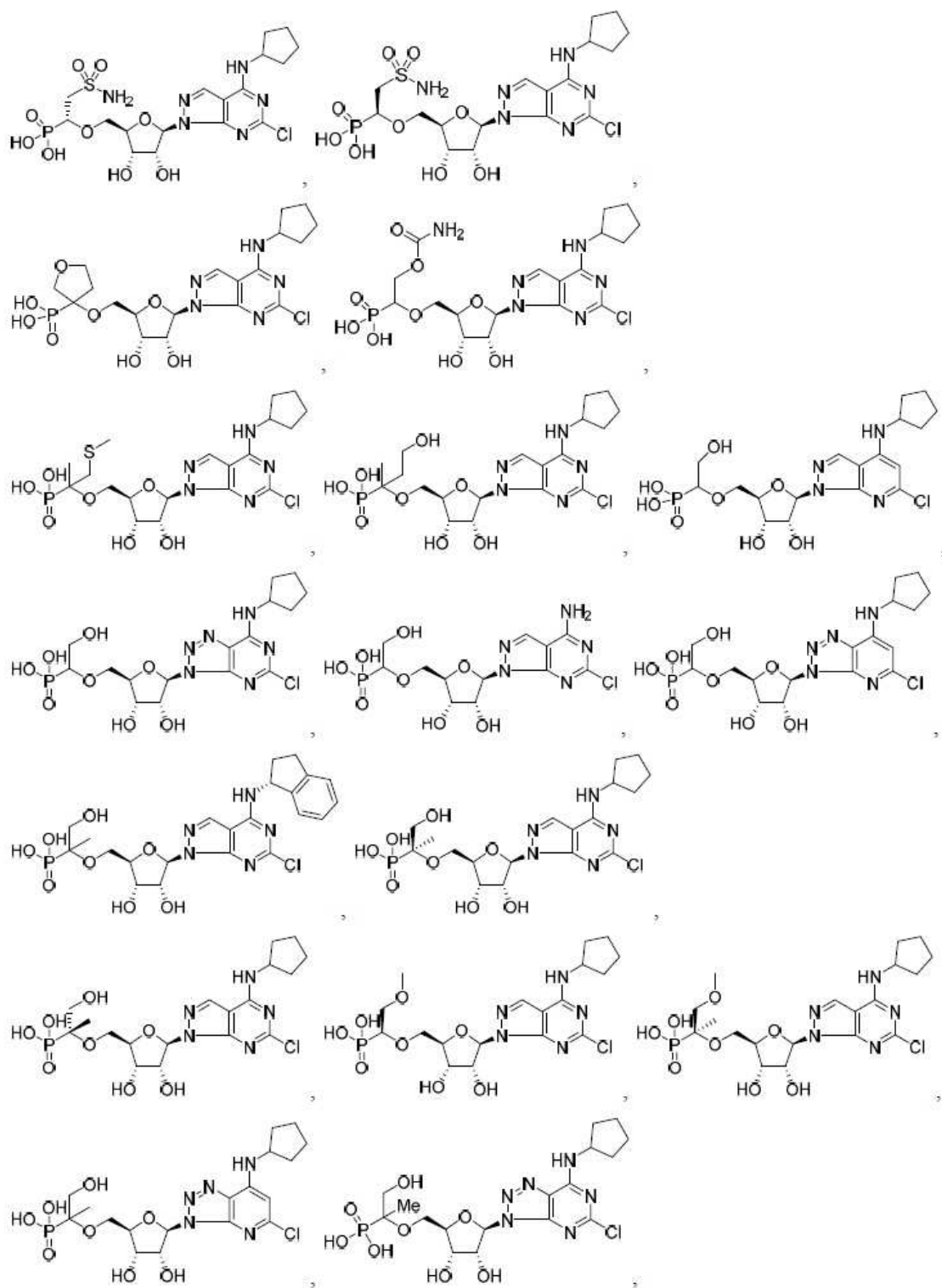
R^{15} e R^{16} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados para formar um heterocicloalquil.

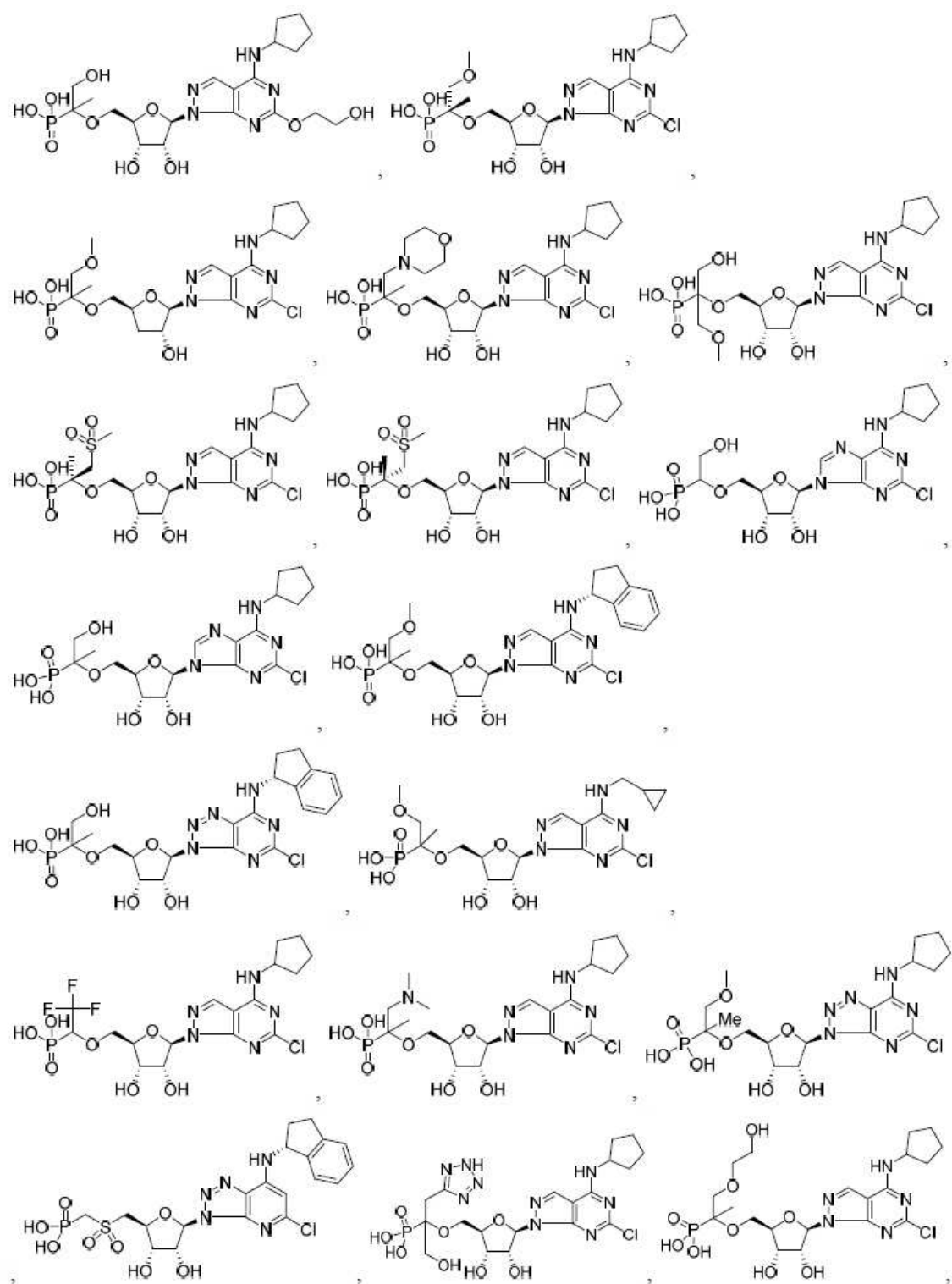
99. Composto caracterizada por ser selecionado do grupo que consiste em:

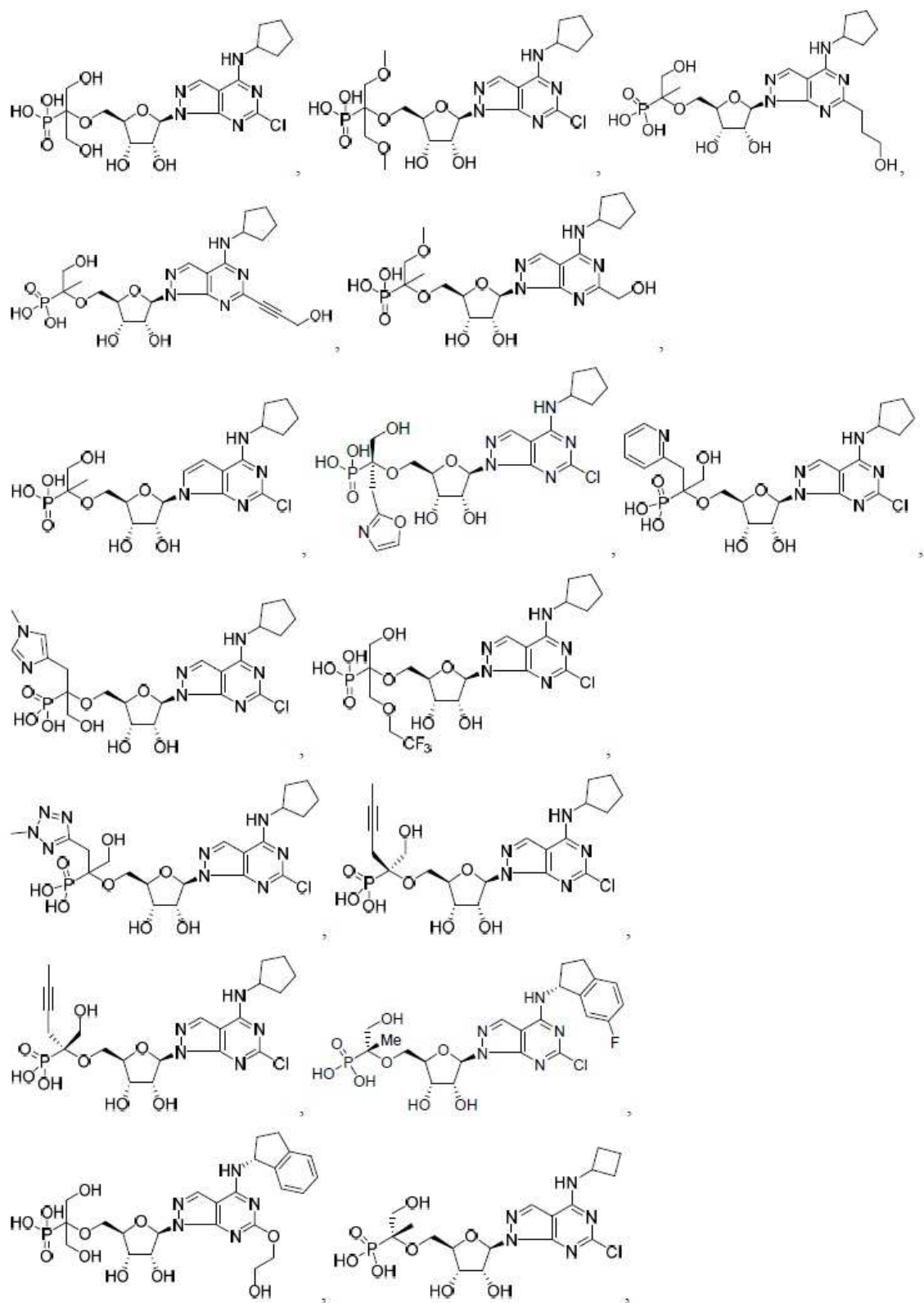


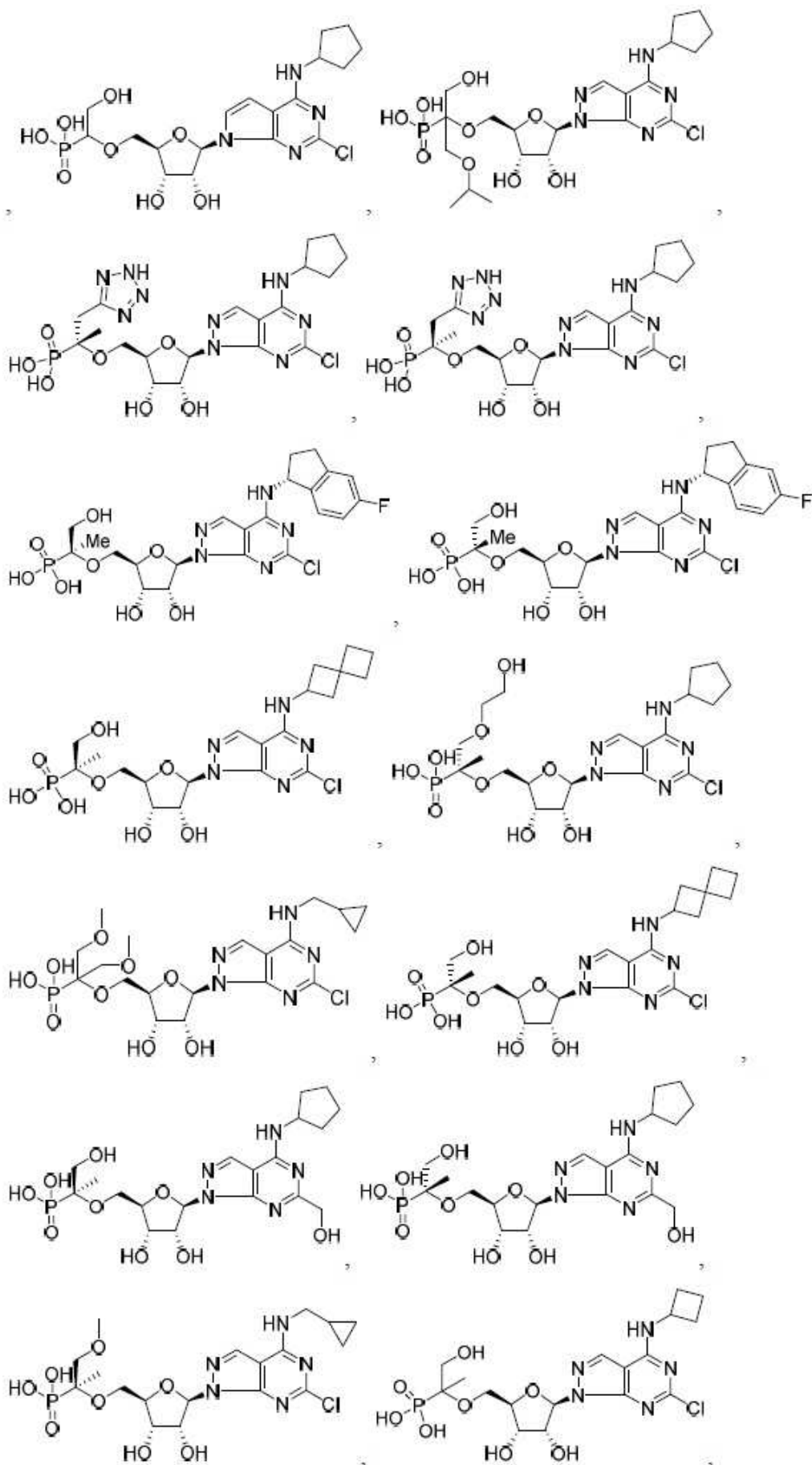


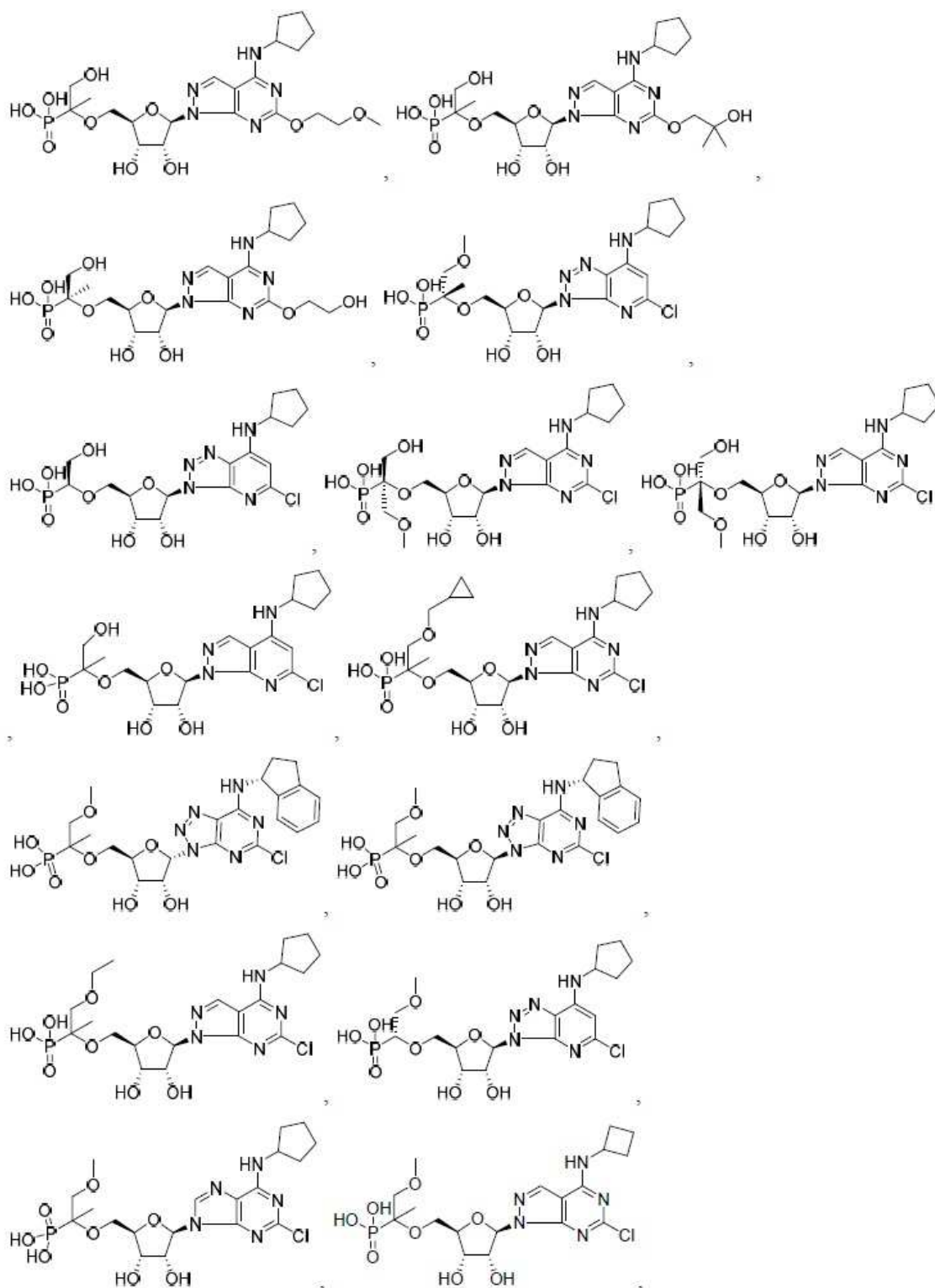


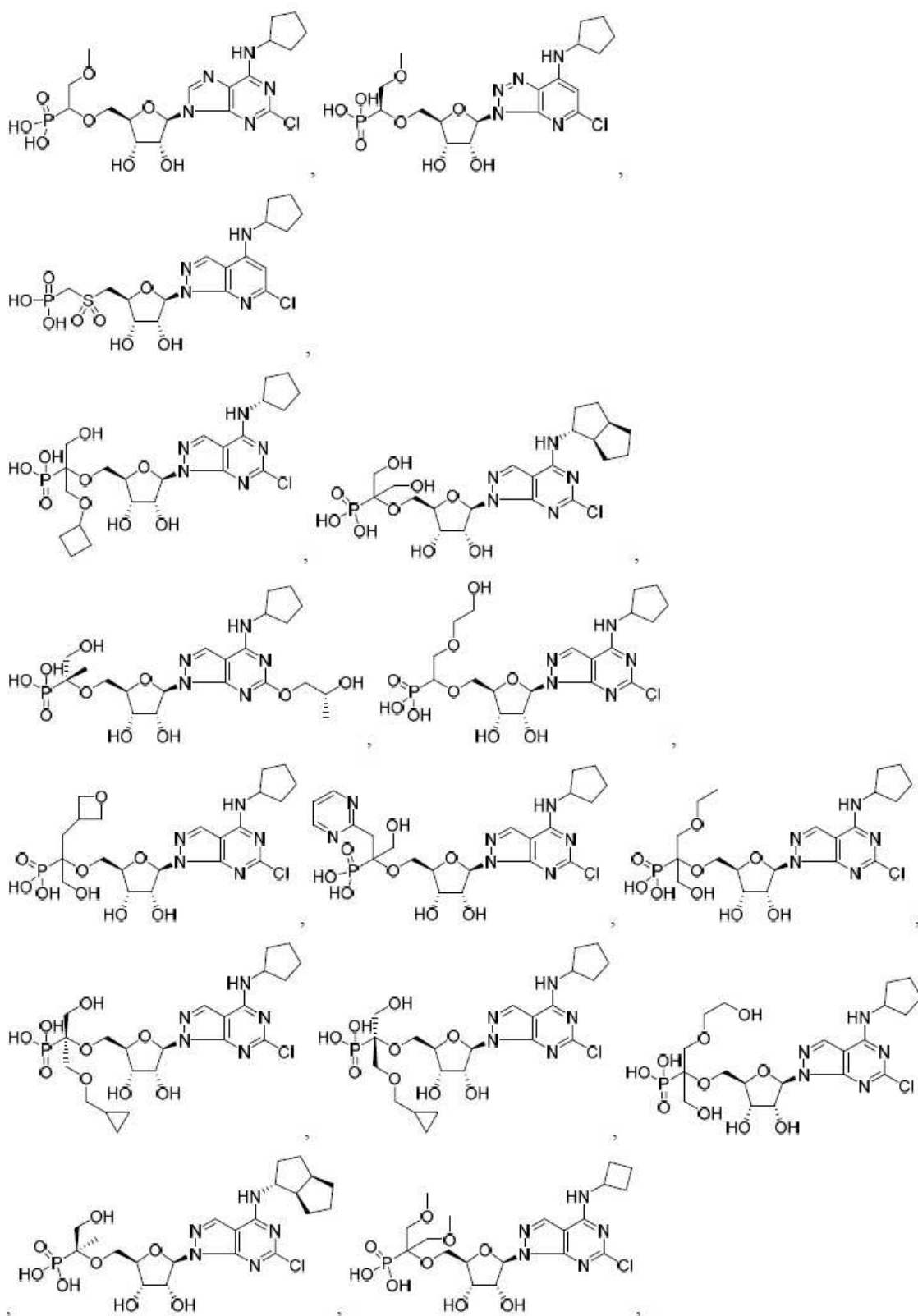


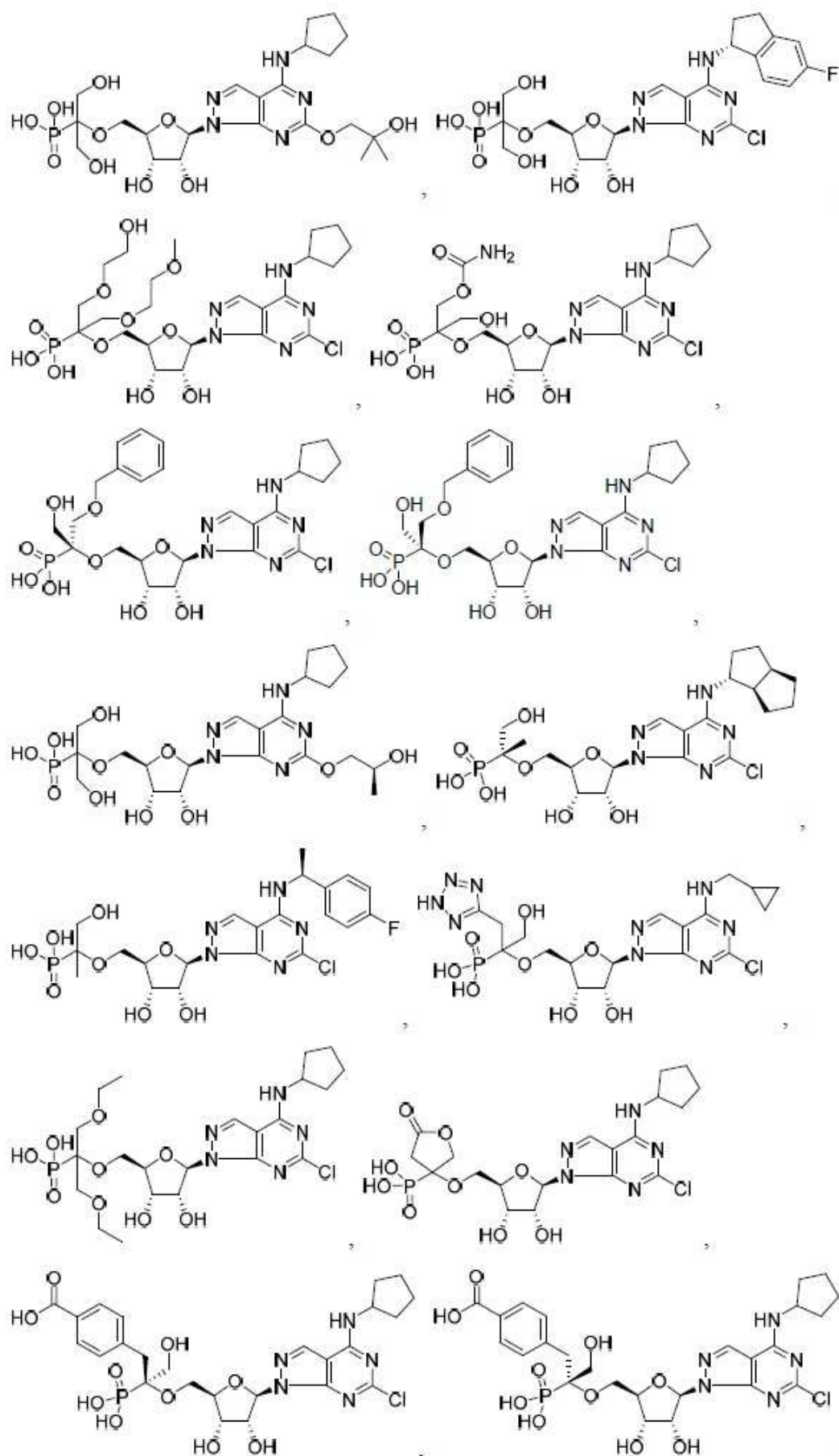


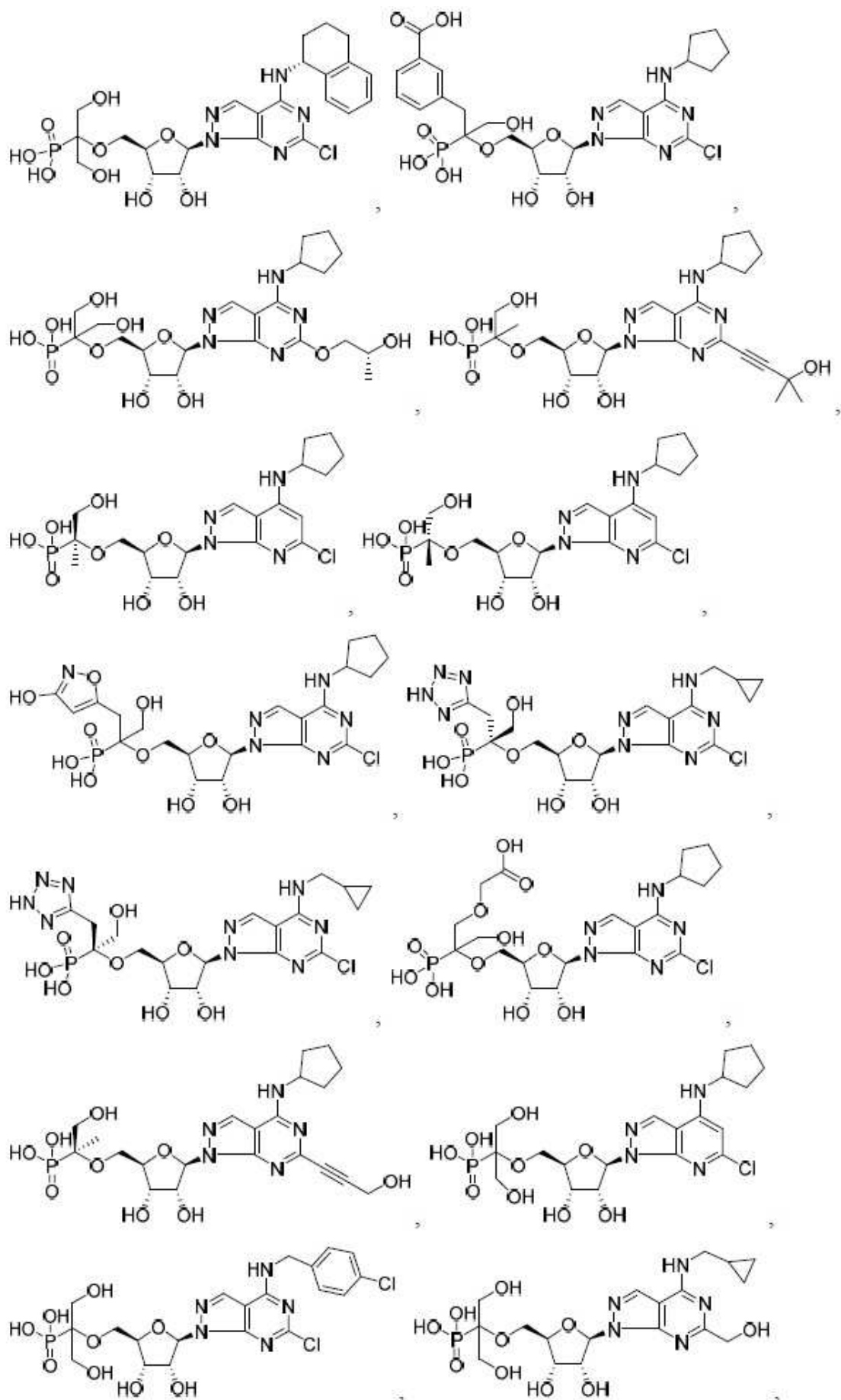


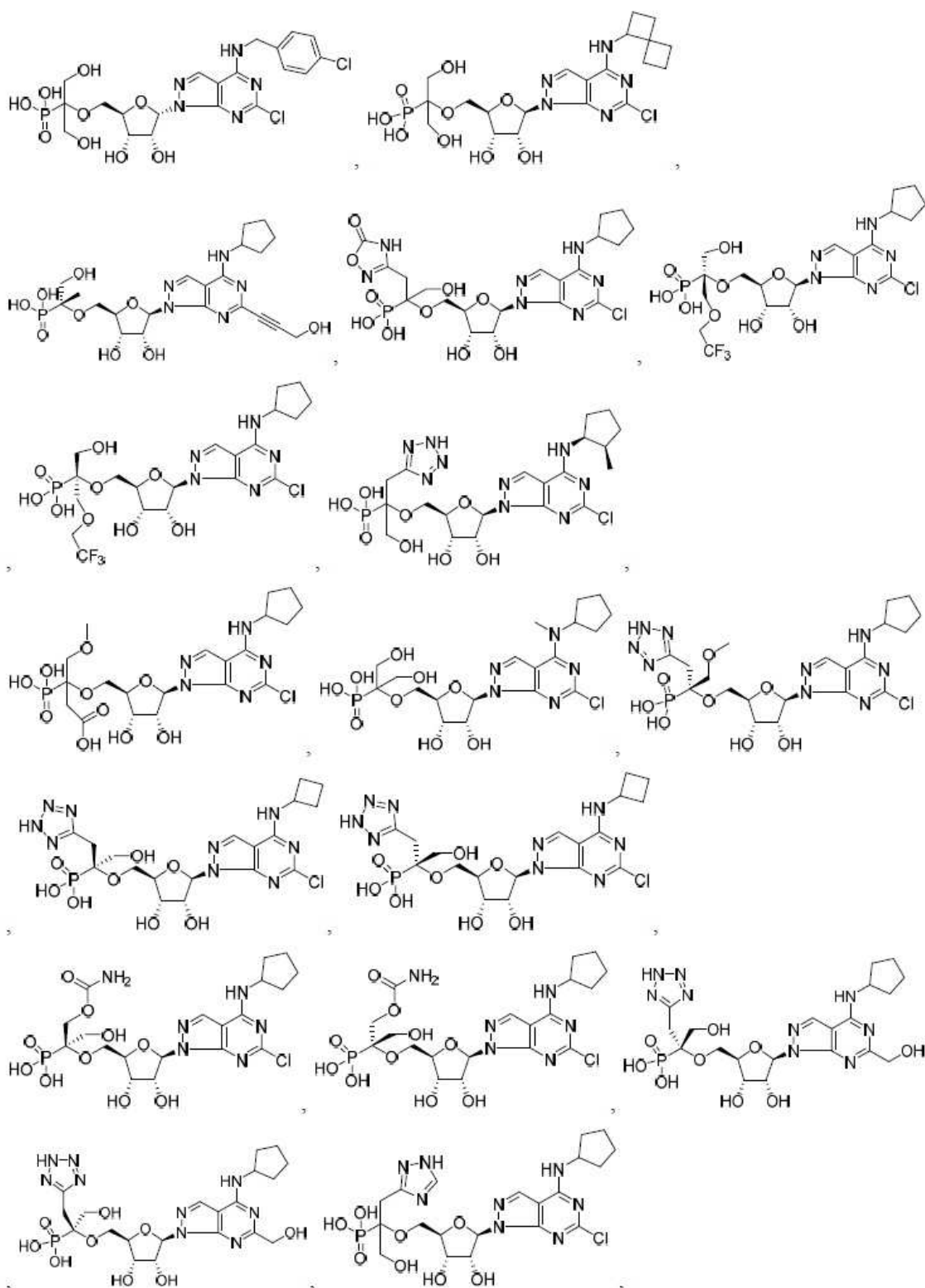


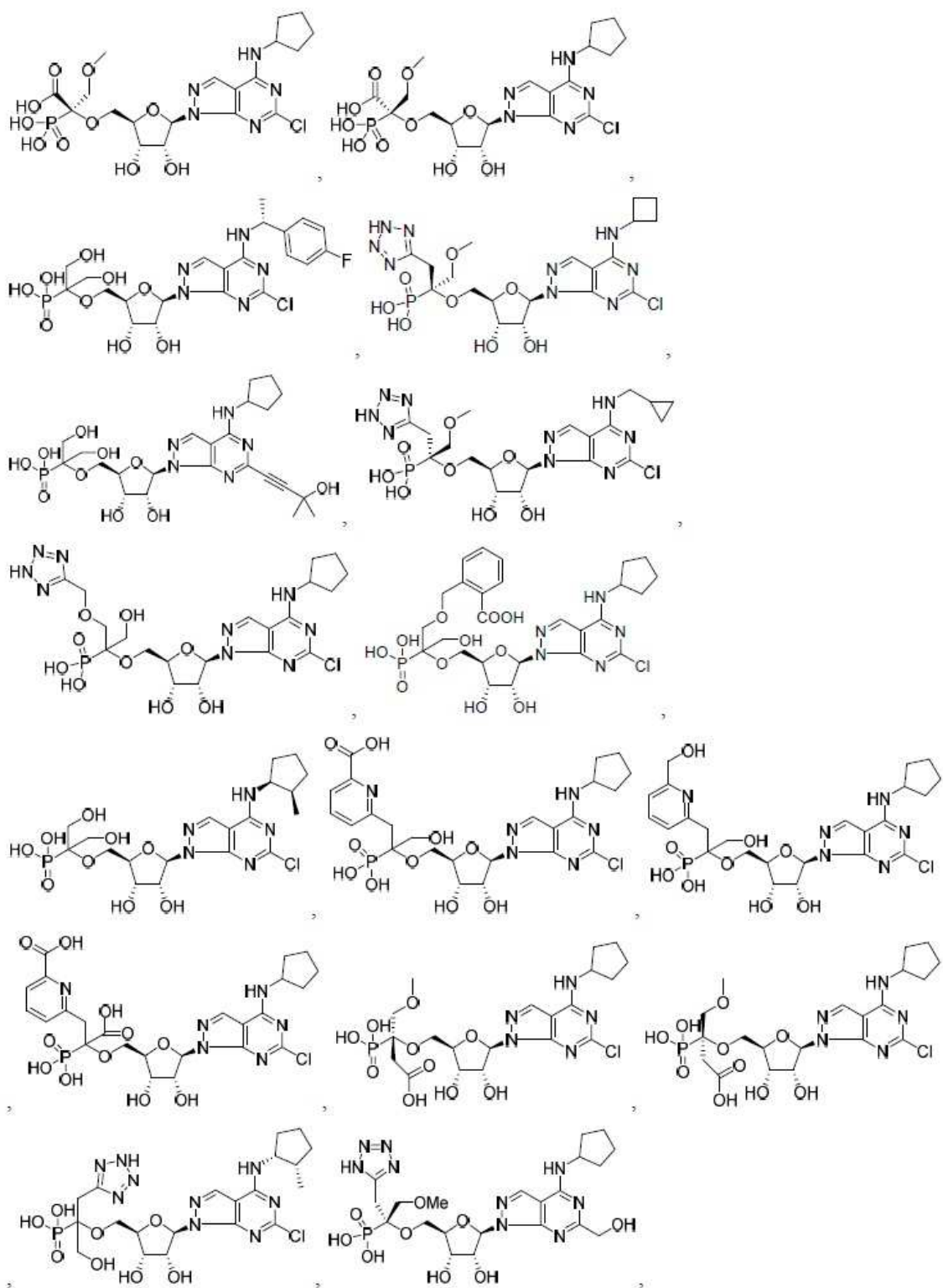


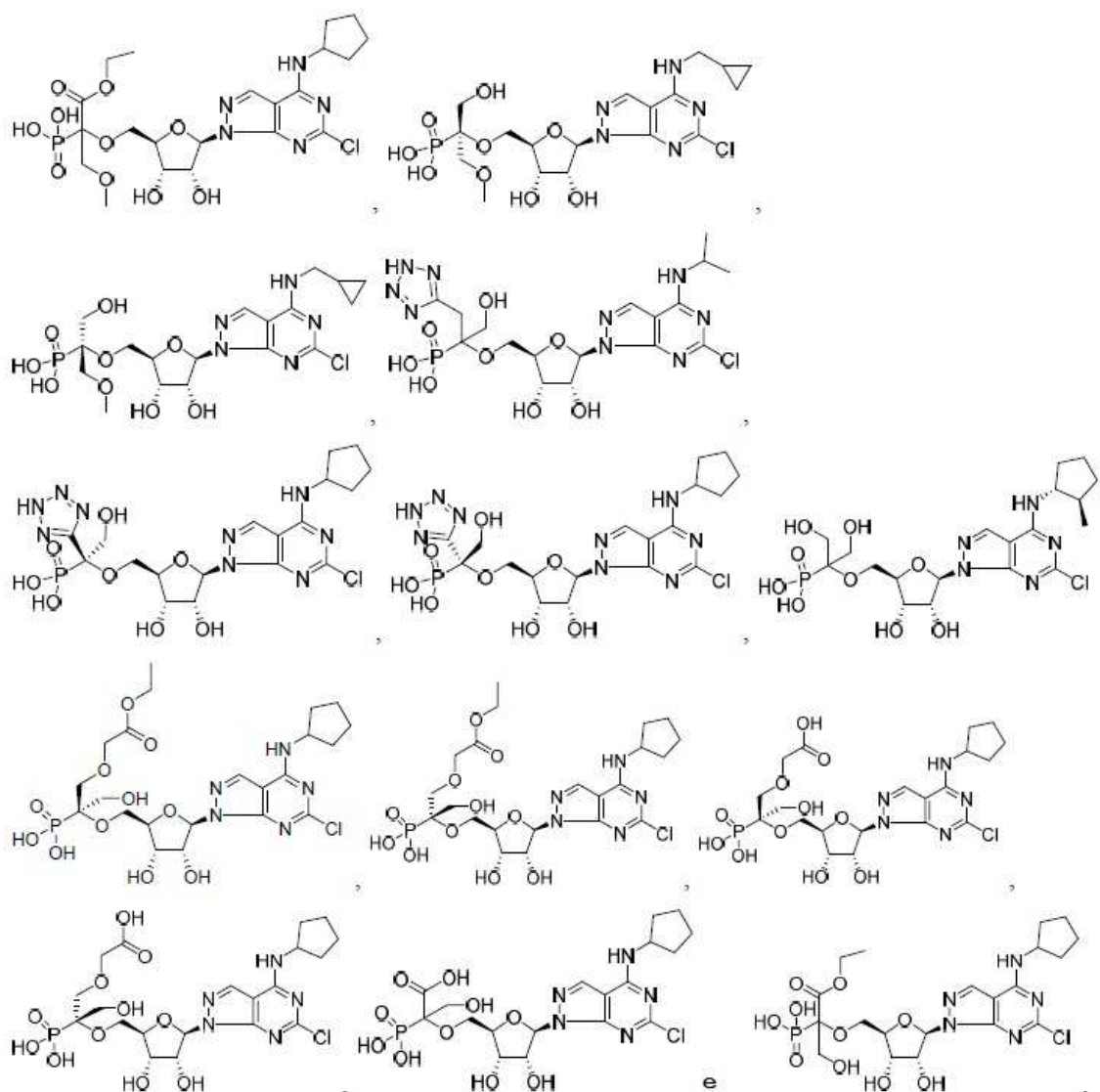












100. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou estereoisômero deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

101. Método de inibição de CD73, caracterizado por compreender o contato de CD73 com um composto de qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou estereoisômero deste.

102. Método de tratamento de câncer em um indivíduo,

caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou estereoisômero deste.

103. Método de tratamento de câncer em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica da reivindicação 100.

104. Método, de acordo com a reivindicação 102 ou 103, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão, melanoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer cólon-retal, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, câncer de próstata, câncer renal ou uma linfoma.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-104, caracterizado ainda por compreender a administração de um segundo agente terapêutico.

106. Método, de acordo com a reivindicação 105, caracterizado pelo fato de que o segundo agente terapêutico é um agente quimioterápico ou um agente imunoterápico.

107. Método de tratamento de uma infecção em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou estereoisômero deste.

108. Método de tratamento de uma infecção em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica da reivindicação 100.

109. Método, de acordo com a reivindicação 107 ou 108, caracterizado pelo fato de que a infecção é uma infecção viral.

110. Método, de acordo com a reivindicação 107 ou 108, caracterizado pelo fato de que a infecção é uma infecção parasítica.

111. Método de tratamento de uma doença neurodegenerativa em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, ou estereoisômero deste.

112. Método de tratamento de uma doença neurodegenerativa em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica da reivindicação 100.

113. Método, de acordo com a reivindicação 111 ou 112, caracterizado pelo fato de que a doença neurodegenerativa é doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esquizofrenia ou autismo.

RESUMO**INIBIDORES DE CD73**

São descritos nesse relatório descritivo inibidores de CD73 e composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos. Os compostos e composições em questão são úteis para o tratamento de câncer, infecções e doenças neurodegenerativas.