



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

(21) BR 112019006110-0 A2



(22) Data do Depósito: 27/09/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 05/04/2018

(54) Título: MODULADORES DE CALPAÍNA E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07D 403/14; C07D 231/14; C07D 233/66; C07D 261/10; C07D 263/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/09/2017 US US 62/554,939; 15/02/2017 US US 62/459,461; 28/09/2016 US US 62/401,093.

(71) Depositante(es): BLADE THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): BRAD OWEN BUCKMAN; JOHN BEAMOND NICHOLAS; SHENDONG YUAN; MARC ADLER; KUMARASWAMY EMAYAN; JINGYUAN MA.

(86) Pedido PCT: PCT US2017053629 de 27/09/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/064119 de 05/04/2018

(85) Data da Fase Nacional: 27/03/2019

(57) Resumo: São descritas aqui composições moduladoras de calpaína de molécula pequena, composições farmacêuticas, o uso e preparação das mesmas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"MODULADORES DE CALPAÍNA E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS"

ANTECEDENTES

Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se aos campos da química e da medicina. Mais particularmente, o presente invento refere-se a compostos de α -cetoamida não macrocíclicos como moduladores de calpaína de moléculas pequenas, composições, sua preparação e seu uso como agentes terapêuticos.

Descrição da Técnica relacionada

[0002] A doença fibrótica é responsável por cerca de 45% das mortes no mundo desenvolvido, mas o desenvolvimento de terapias para essas doenças ainda está em sua infância. Os tratamentos atuais para doenças fibróticas, tais como para fibrose pulmonar idiopática, fibrose renal, esclerose sistêmica e cirrose hepática, são poucos em número e apenas aliviam alguns dos sintomas da fibrose, não tratando a causa subjacente.

[0003] Apesar da compreensão limitada atual das diversas etiologias responsáveis por essas doenças, semelhanças no fenótipo dos órgãos afetados, em todas as doenças fibróticas, apoiam fortemente a existência de vias patogênicas comuns. Atualmente, reconhece-se que um fator primário da doença fibrótica é uma alta via de sinalização

do fator de transformação do crescimento beta ($\text{TGF}\beta$) que pode promover a transformação de células que normalmente funcionam em células que promovem fibrose. Denominados "miofibroblastos", estas células transformadas podem secretar grandes quantidades de proteínas da matriz extracelular e enzimas que degradam a matriz, resultando na formação de tecido cicatricial e, por fim, falência dos órgãos. Este processo celular de transformação é denominado "diferenciação de miofibroblastos" (que inclui a Transição Epitélio-Mesenquimal (EpMT) e suas variações, como a Transição Endotélio-Mesenquimal (EnMT) e a Transição de Fibroblastos para Miofibroblastos (FMT)). Este processo é um alvo importante para o tratamento de doenças fibróticas. Também foi demonstrado que a diferenciação de miofibroblastos ocorre dentro de células cancerígenas que foram cronicamente expostas a altas concentrações de $\text{TGF}\beta$, fazendo com que as células epiteliais estacionárias se tornem móveis, invasivas e metastatizem. Assim, dentro do contexto do câncer, documentou-se que a sinalização se associa à aquisição de resistência a drogas, evasão do sistema imunológico e desenvolvimento de propriedades de células-tronco.

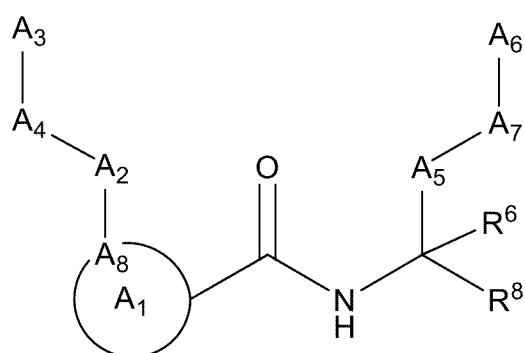
[0004] Apesar do tremendo potencial das drogas inibidoras da diferenciação dos miofibroblastos e das numerosas tentativas de se desenvolver um tratamento que

funcione, os dados coletados até agora ainda não se traduziram em terapia prática. Isto deve-se, em parte, à falta de uma proteína alvo ideal. Estratégias iniciais tendo como alvo o processo de diferenciação de miofibroblastos concentraram-se na inibição proximal via de sinalização do TGF β por vários métodos, incluindo-se o direcionamento de ativadores de ligantes (por exemplo, integrinas alfa-v), interações ligante-receptor (por exemplo, usando-se anticorpos neutralizantes) ou a atividade cinase dos receptores de TGF β (por exemplo, fármacos de compostos químicos de moléculas pequenas para se bloquear a transdução de sinal). Infelizmente, o TGF β é uma citocina pleiotrópica com muitas funções fisiológicas, de modo que a supressão global da sinalização de TGF β também foi associada a efeitos colaterais graves. Além disso, dados atuais sugerem que tal inibição proximal pode ser vulnerável a estratégias de contenção patológica (isto é, devido a redundância ou compensação), o que limitaria a utilidade de tais fármacos. Questões ainda mais complicadas residem no fato de que, no câncer, a sinalização precoce de TGF β precoce funciona como um inibidor de crescimento antitumorigênico, mas, depois, torna-se um promotor de tumores, sendo isto outra razão pela qual a inibição seletiva de elementos patogênicos de sinalização é tão fortemente desejada. À luz destas limitações inerentes, as

atuais estratégias de tratamento voltaram a se concentrar na identificação e inibição de eventos distais críticos na sinalização de TGF β , o que, em teoria, preferencialmente teria como alvo as funções patológicas, mas não as fisiológicas, da sinalização de TGF β .

Resumo

[0005] Composição tendo a estrutura da fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A₁ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído contanto que o heterociclil de 5 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5, 8 ou 9 membros opcionalmente substituído; e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil

opcionalmente substituído, $-\text{CR}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, e ligação simples;

A_4 é selecionado do grupo consistindo em um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, um C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, $-(\text{CR}_2)_n-\text{S}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{S}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(=\text{S})-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NR}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})-(\text{CR}_2)_n-$, e ligação simples;

quando A_2 e A_4 são uma ligação simples, A_3 está diretamente ligado a A_8 ;

A_3 é selecionado do grupo consistindo em um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, ou se A_2 for selecionado de um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5

a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, então A₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -C≡CH, e polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído;

A₅ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, C₂₋₈ alquenil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, -O-C₂₋₈ alquenil opcionalmente substituído, -OSO₂CF₃, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural;

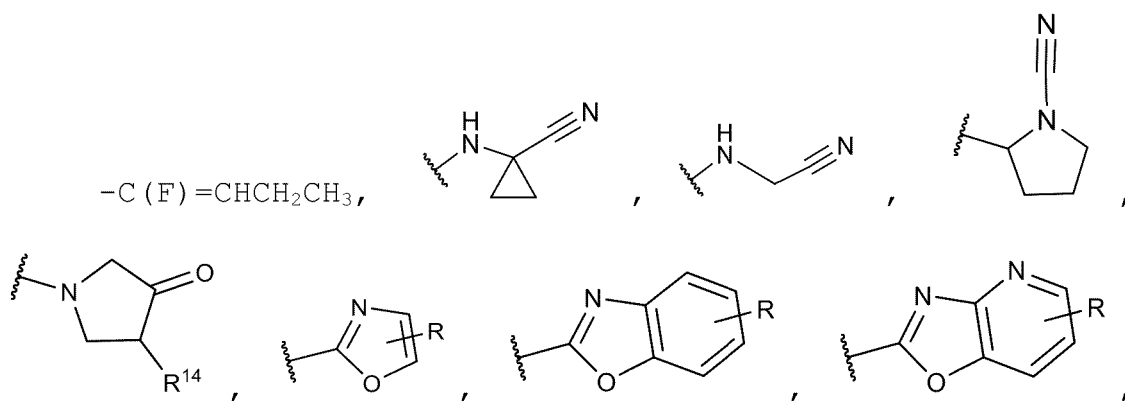
A_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

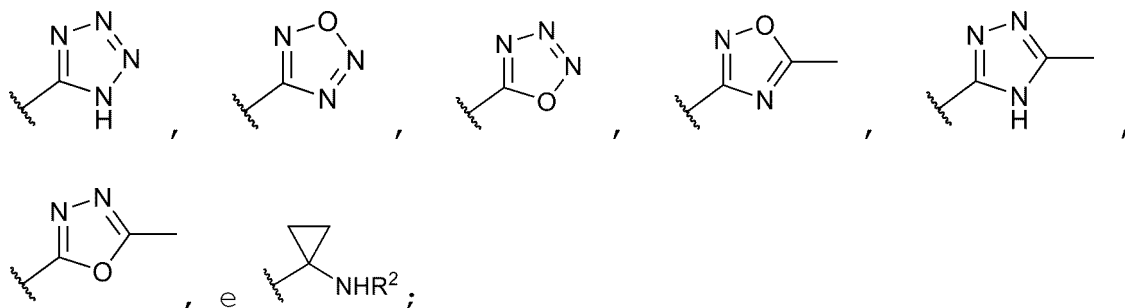
quando A_5 e A_7 forem ligação simples, A_6 é diretamente ligado ao carbono ao qual R^8 está ligado;

A_8 é um anel membro de A_1 e é selecionado do grupo consistindo em C, CH, e N;

R^8 é selecionado do grupo consistindo em -COR¹, -CN, -CH=CHSO₂R, e -CH₂NO₂;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, -OH, haloalquilo C_{1-4} , -COOH, -CH₂NO₂, -C(=O)NOR, -NH₂, -CONR²R³, -CH(CH₃)=CH₂, -CH(CF₃)NR²R³,





R^{14} é halo;

cada R, R^2 e R^3 são independentemente selecionados de - H,

C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{1-8} alcoxialquil opcionalmente substituído, polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; e

R^6 é independentemente selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

[0006] Outras modalidades aqui divulgadas incluem uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui divulgado e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0007] Outras modalidades aqui divulgadas incluem um método de tratamento de doenças e doenças mediadas, pelo menos em parte, pelos efeitos fisiológicos de CAPN1, CAPN2 ou CAP9, ou combinações dos mesmos, compreendendo a

administração de um composto aqui divulgado a um indivíduo com necessidade dos mesmos.

[0008] Em algumas modalidades, os compostos aqui divulgados são inibidores específicos de um dentre: CAPN1, CAPN2, ou CAPN9.

[0009] Em algumas modalidades, os compostos aqui divulgados são inibidores seletivos de um dentre: CAPN1, CAPN2, ou CAPN9.

[0010] Em algumas modalidades, os compostos aqui divulgados são inibidores seletivos de: CAPN1 e CAPN2, ou CAPN1 e CAPN9, ou CAPN2 e CAPN9.

[0011] Em algumas modalidades, os compostos aqui divulgados são inibidores eficazes de CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9.

[0012] Em algumas modalidades, os compostos de α -cetoamida não macrocíclicos aqui divulgados são largamente eficazes no tratamento de uma série de doenças que surgem da fibrose ou inflamação, incluindo-se especificamente aquelas associadas à diferenciação de miofibroblastos. Consequentemente, os compostos aqui divulgados são agentes terapêuticos ativos para um conjunto diverso de doenças ou distúrbios que incluem ou que produzem um sintoma que inclui, mas não se limita a: doenças ou distúrbios da fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial,

escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose associada à lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide. Em outras modalidades, os compostos aqui descritos podem ser usados em estudos metabólicos e de cinética de reações, técnicas de detecção e de imagem e tratamentos radioativos.

[0013] Em algumas modalidades, os compostos aqui divulgados são para tratar doenças ou condições que produzem um sintoma em um indivíduo que incluem, mas não se limitam a: doenças da fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial, escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose

associada à lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide.

[0014] Em certas modalidades, são fornecidos métodos para se aliviar ou melhorar uma doença ou distúrbio, afetados, pelo menos em parte pela, atividade enzimática da calpaína 1 (CAPN1), calpaína 2 (CAPN2) e/ou calpain 9 (CAPN9) ou mediada, pelo menos em parte, pela atividade enzimática de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, em que a doença inclui ou produz um sintoma que inclui: fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial, escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose associada à lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide.

[0015] Em algumas modalidades, os métodos, compostos e/ou composições da presente invenção são usados para terapia profilática.

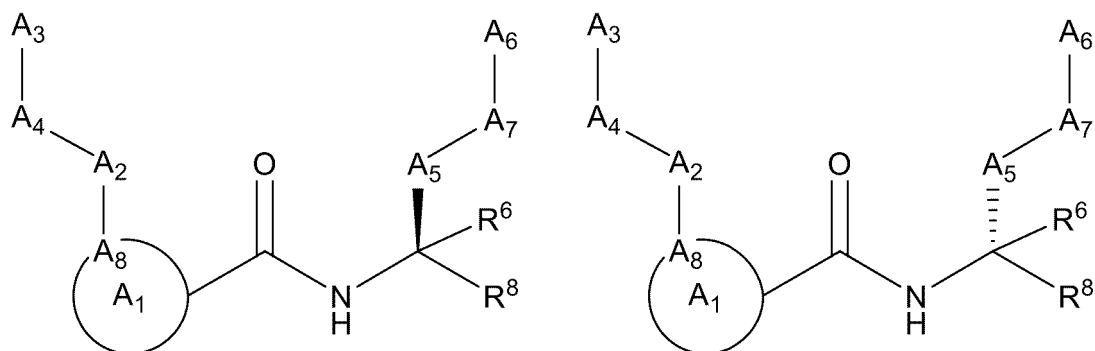
[0016] Em algumas modalidades, os compostos inibidores de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 demonstram eficácia em modelos animais de doença humana. Especificamente, o tratamento *in vivo* de camundongos, coelhos e outros indivíduos mamíferos com compostos aqui descritos estabelece a utilidade destes compostos como agentes terapêuticos para se modular as atividades de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 em seres humanos e, assim, melhorar as condições médicas correspondentes.

[0017] Algumas modalidades fornecem compostos, composições farmacêuticas e métodos de uso para se inibir a diferenciação de miofibroblastos. Algumas modalidades fornecem compostos, composições farmacêuticas e métodos de uso para se inibir CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 ou combinações destas atividades enzimáticas, tais como CAPN1 e CAPN2, ou CAPN1 e CAPN9, ou CAPN2 e CAPN9. Algumas modalidades fornecem métodos para o tratamento de doenças e distúrbios inibindo-se CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 ou combinações destas atividades enzimáticas.

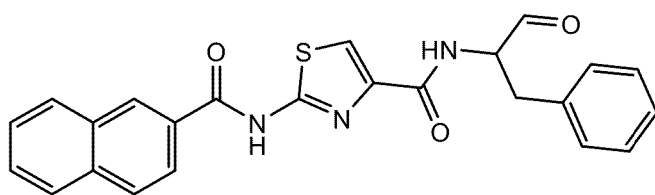
DESCRIÇÃO DETALHADA

[0018] Em algumas modalidades, são fornecidos compostos que são α -cetoamida não macrocíclicos e que atuam como moduladores de calpaína. Várias modalidades destes compostos incluem compostos tendo as estruturas de Fórmula **I** como descrito acima ou sais farmaceuticamente aceitáveis

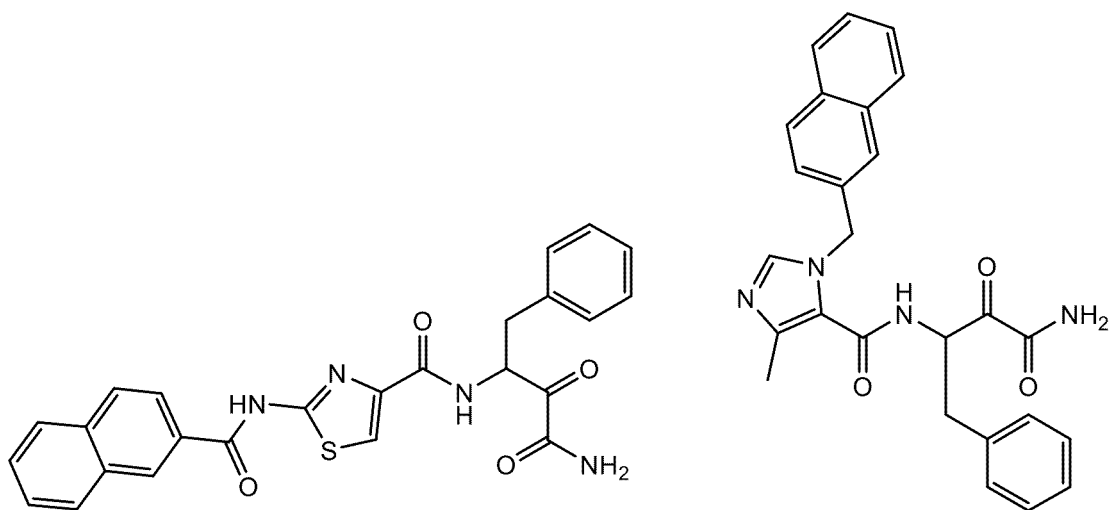
dos mesmos. A estrutura da fórmula **I** englobam todos os estereoisômeros e misturas racêmicas, incluindo-se as seguintes estruturas e misturas das mesmas:



[0019] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I), o composto não é selecionado do grupo consistindo em:

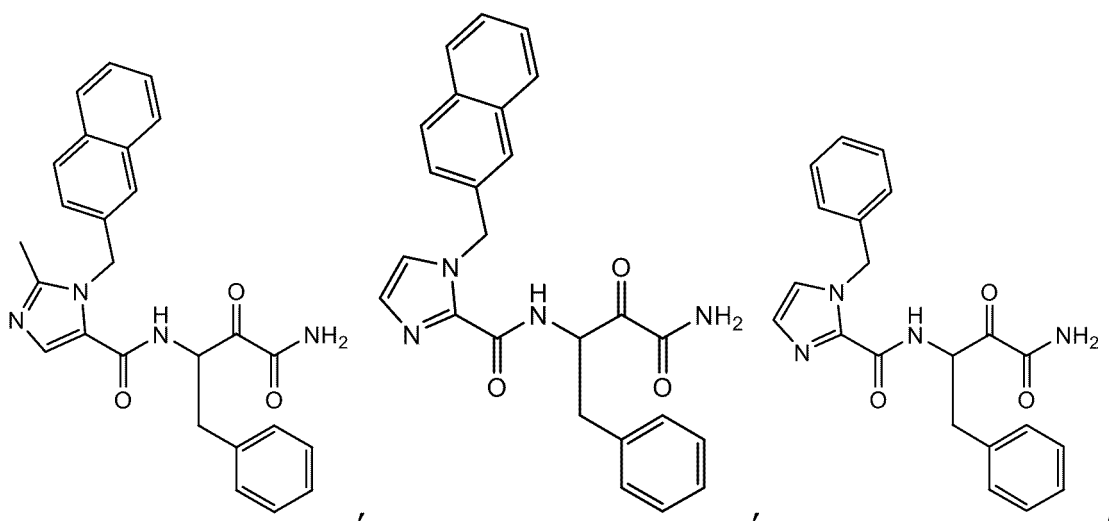


,



,

,

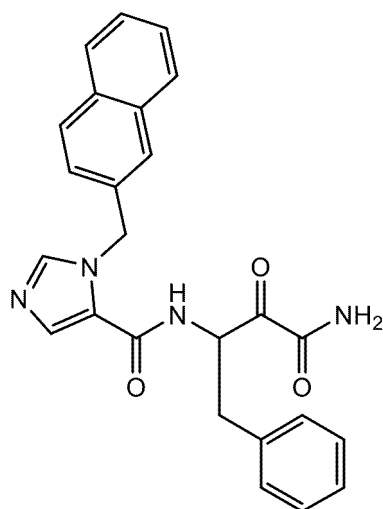


,

,

,

e



[0020] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I):

A₁ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 6 a 10 membros opcionalmente substituído, contanto que o heterociclil de 6 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5, 8 ou 9 membros opcionalmente substituído; e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₄ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

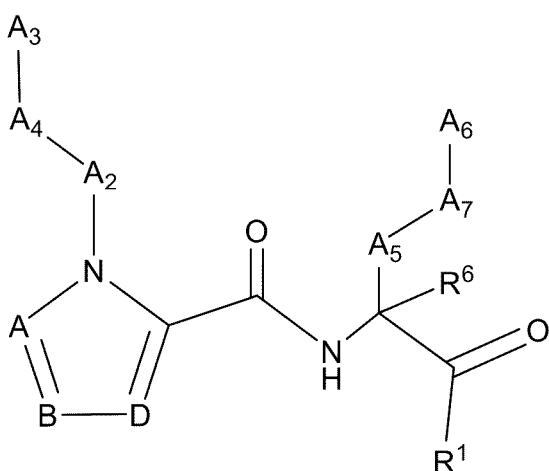
A₃ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, -O-C₂₋₆ alquenil opcionalmente substituído, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e

cada R, R², e R³ são independentemente selecionados de -H, C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído, C₃₋₇ carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente

substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0021] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I)** incluem compostos com a estrutura de Fórmula **(I-a)**:



I-a

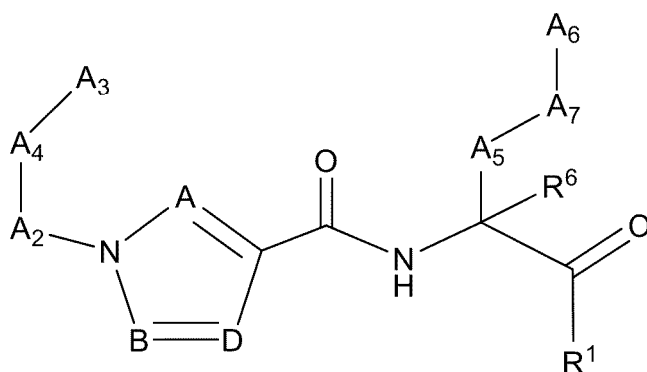
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N; e cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, e C_1-C_6 haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi.

[0022] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula **(I-a)** ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; A, B e D são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N. Em algumas modalidades, A é N, B é

CH e D é CH. Em algumas modalidades, A é CH, B é N, e D é CH.

[0023] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I- b):



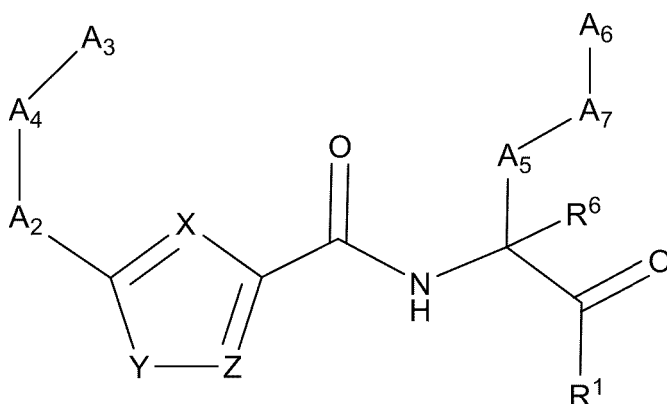
I-b

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A, B, e D são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi.

[0024] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I- b) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; A, B e D são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

[0025] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I- c):



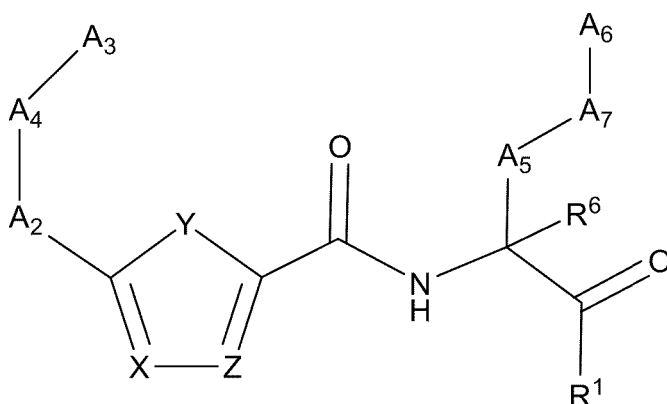
I-c

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, e C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclil.

[0026] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I- c) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

[0027] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-d):



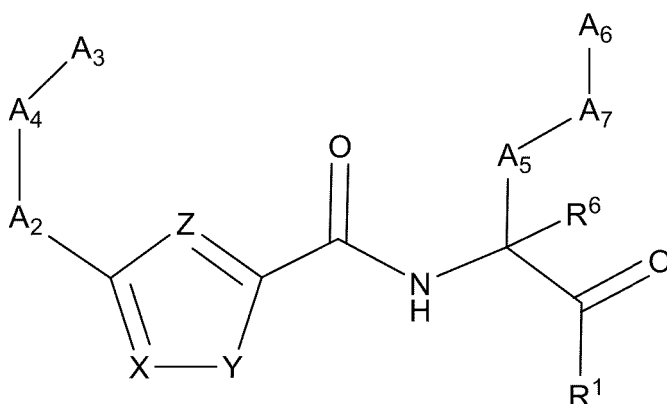
I-d

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, e C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclil.

[0028] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I- d) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

[0029] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-e):



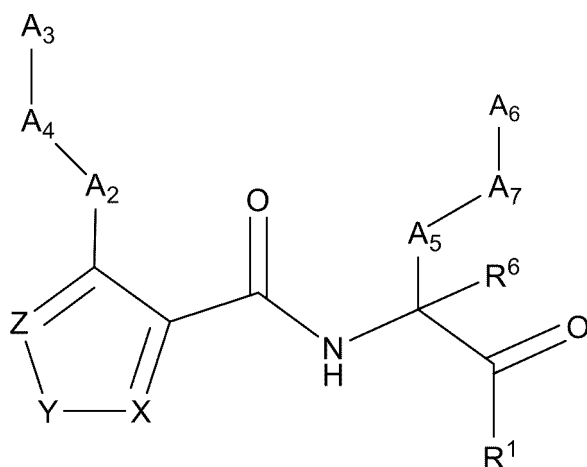
I-e

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, e C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclil.

[0030] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I-e) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

[0031] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-f):



I-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclíil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, e C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclíil.

[0032] Em modalidades de compostos de Fórmula (I-f), Z é N, Y é NR⁵, e X é CH.

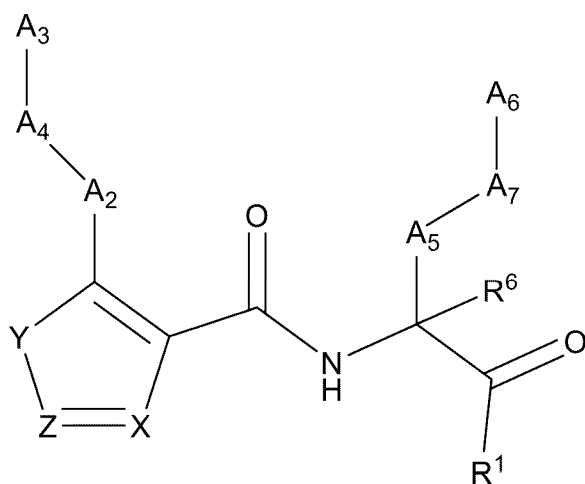
[0033] Em modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, e ciclopropil.

[0034] Em modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é N, Y é O, e X é $C(R^4)$. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é N, Y é S, e X é $C(R^4)$. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é $C(R^4)$, Y é S, e X é $C(R^4)$.

[0035] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é $C(R^4)$, Y é O, e X é $C(R^4)$.

[0036] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é N, Y é S e X é N. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-f)**, Z é N, Y é O, e X é N.

[0037] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I)** incluem compostos com a estrutura de Fórmula **(I-g)**:



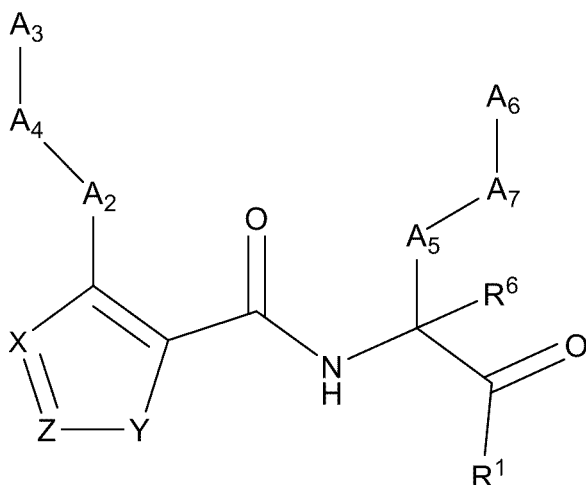
I-g

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R^4) e N; cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi), halo, hidróxi, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; e R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, e C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi).

[0038] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (**I-g**) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (**I-g**), Y é NR^5 , Z é N, e X é CH.

[0039] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (**I**) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (**I-h**):

**I-h**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C6} alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi).

[0040] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (**I-h**) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e

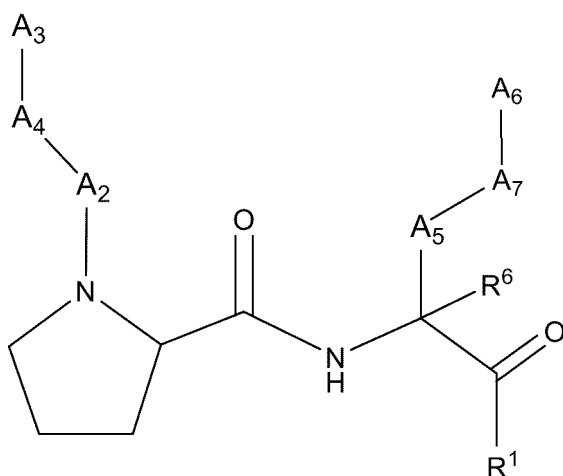
N. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), X é CR, Z é N, e Y é NR⁵.

[0041] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), X é CH, Z é N, e Y é NR⁵. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), X é N, Z é C(R⁴), e Y é O.

[0042] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), em que R⁴ é selecionado de -H e C₁₋₄ alquil.

[0043] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), X é N, Z é C(R⁴), e Y é S. Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-h), X é N, Z é N, e Y é S.

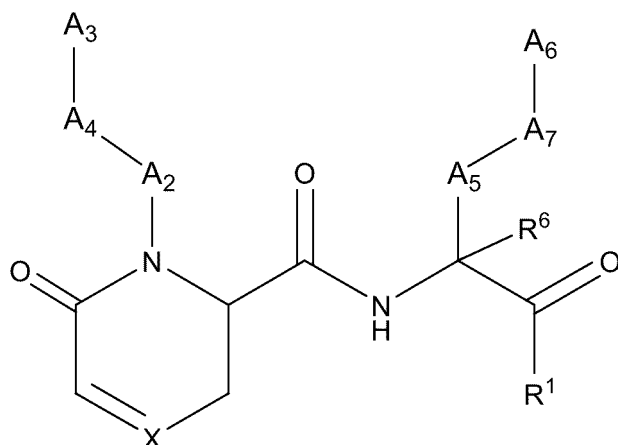
[0044] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-j):



I-j

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0045] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-k):

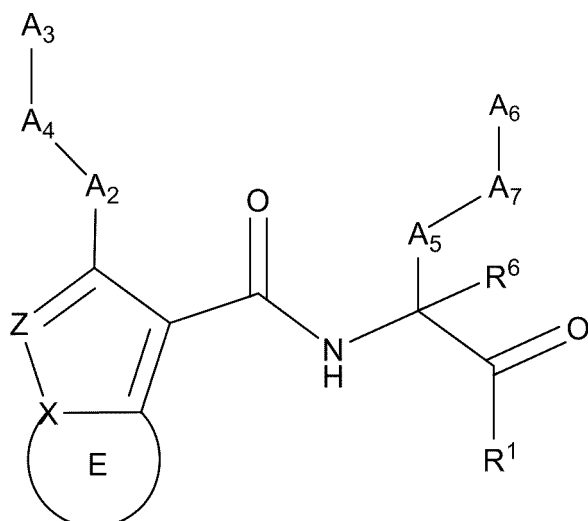
**I-k**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado do grupo consistindo em C(OR⁵), -C(R⁴) e N; R⁴ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C6} alcóxi; e R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi).

[0046] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I-k)** ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

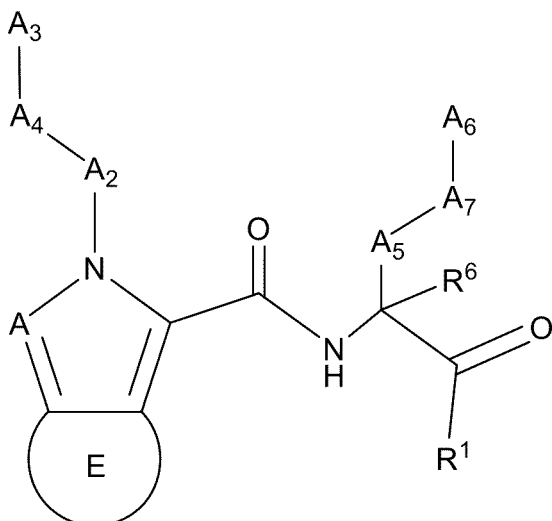
[0047] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I)** incluem compostos com a estrutura de Fórmula **(I-m)**:

**I-m**

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; E é selecionado do grupo consistindo em um C₅₋₆ carbociclil opcionalmente substituído e um heterociclil de 5 a 6 membros opcionalmente substituído; e cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C6} alcóxi.

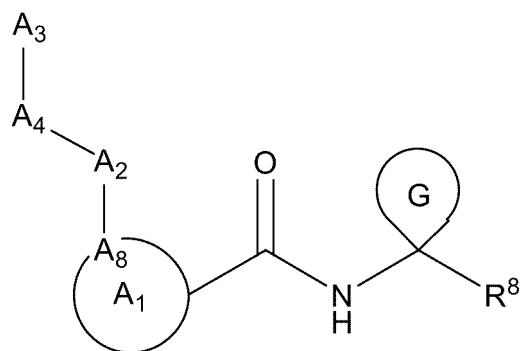
[0048] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I- n):

**I-n**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A é selecionado do grupo consistindo em C(R⁴) e N; E é selecionado do grupo consistindo em um C₅₋₆ carbociclil opcionalmente substituído, um heterociclil de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, e um fenil opcionalmente substituído; e cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁-C₆ alcóxi.

[0049] Algumas modalidades incluem compostos de Fórmula (**III**)



III

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A₁ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, contanto que o heterociclil de 6 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5, 8 ou 9 membros opcionalmente substituído; e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₄ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10

membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, um C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído, - (CR₂)_n-S- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-S(=O)- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-SO₂- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-O- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-C(=S)- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-C(=O)- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NR- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-CH=CH- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-OC(O)NH- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(O)NH- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(O)O- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(O)- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(S)NH- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(S)O- (CR₂)_n-, - (CR₂)_n-NHC(S)- (CR₂)_n-, e ligação simples;

quando A₂ e A₄ são uma ligação simples, A₃ está diretamente ligado a A₈;

A₃ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, ou se A₂ for selecionado de um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; e um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, então A₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₃₋₁₀ carbociclil

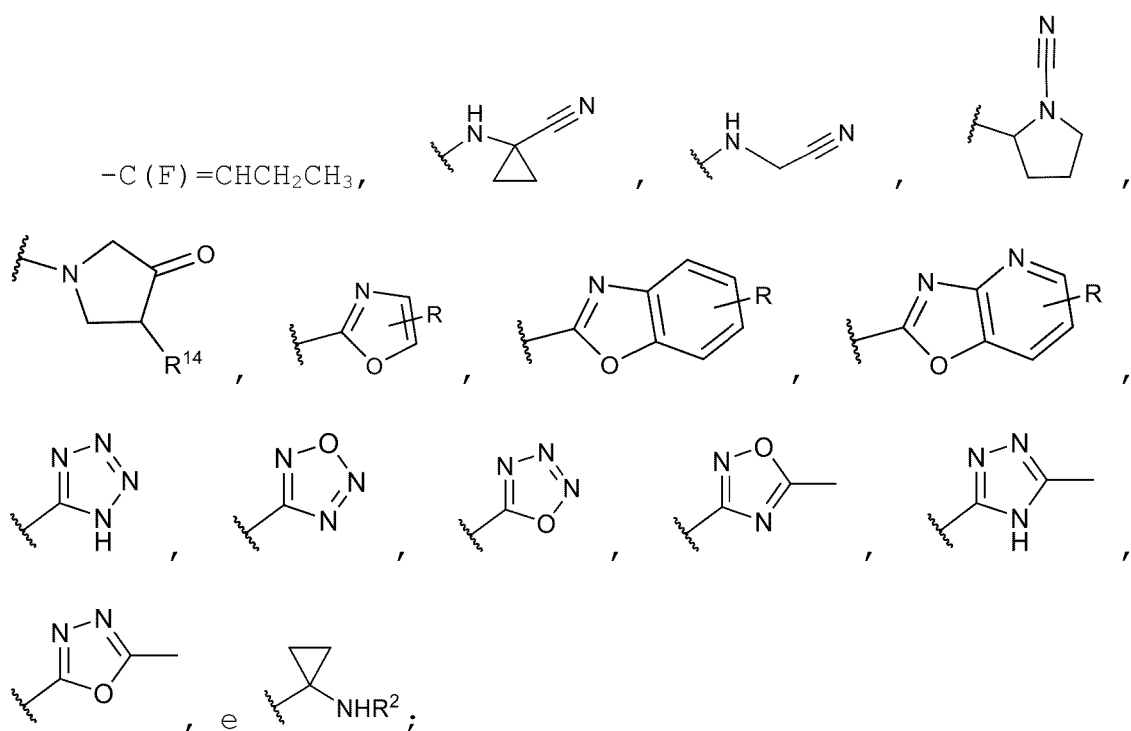
opcionalmente substituído, $-C\equiv CH$, e polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído;

G é um C_3 a C_7 carbociclil opcionalmente substituído ou um heterociclil de 4 a 7 membros opcionalmente substituído;

A_8 é um anel membro de A_1 e é selecionado do grupo consistindo em C e N;

R^8 é selecionado do grupo consistindo em $-COR^1$, $-CN$, $-CH=CHSO_2R$, $-CH_2NO_2$;

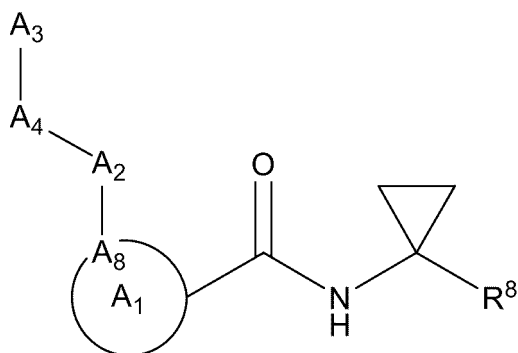
R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, $-OH$, C_{1-4} haloalkil, $-COOH$, $-CH_2NO_2$, $-C(=O)NOR$, $-NH_2$, $-CONR^2R^3$, $-CH(CH_3)=CH_2$, $-CH(CF_3)NR^2R^3$,



R^{14} é halo; e

cada R , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados de $-H$, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{1-8} alcoxialquil opcionalmente substituído, polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; R^6 é independentemente selecionados de $-H$ e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído; e cada n é independentemente selecionado de modo que seja um número inteiro de 0 a 3.

[0050] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(III)** incluem compostos com a estrutura de Fórmula **(III-a)**:



III-a

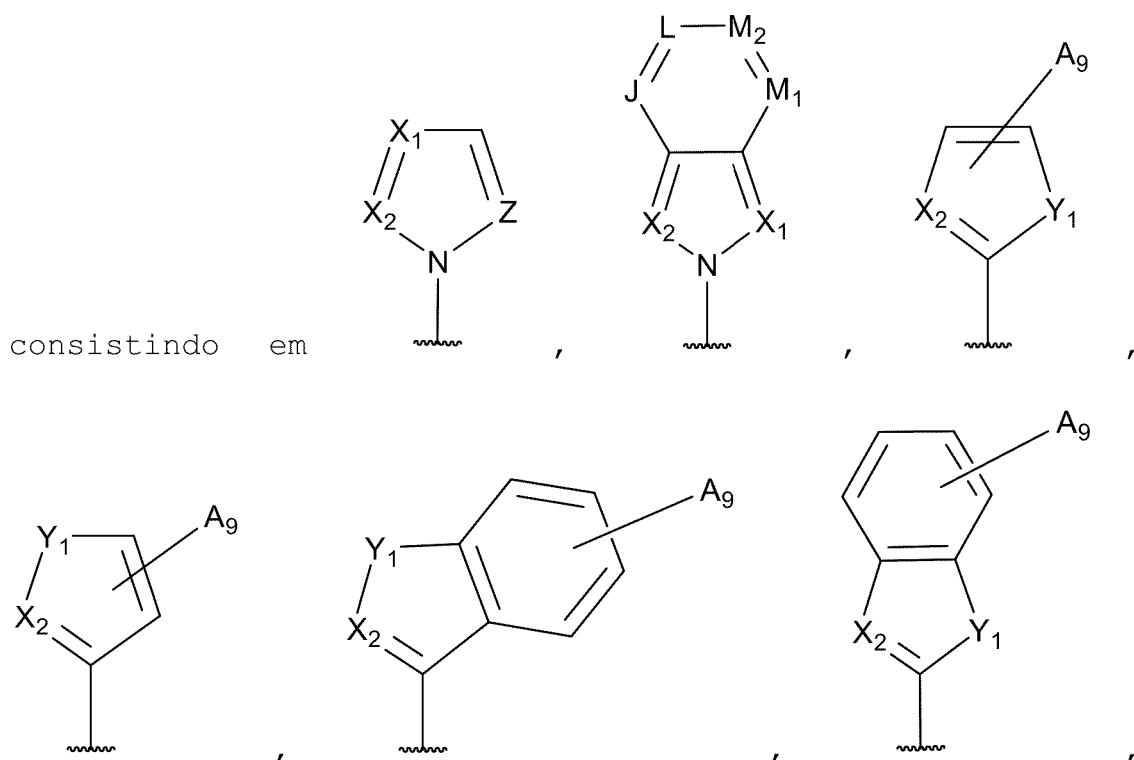
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

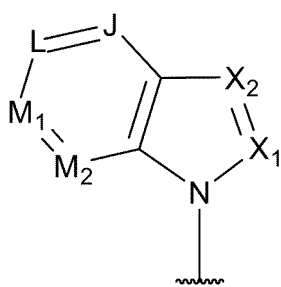
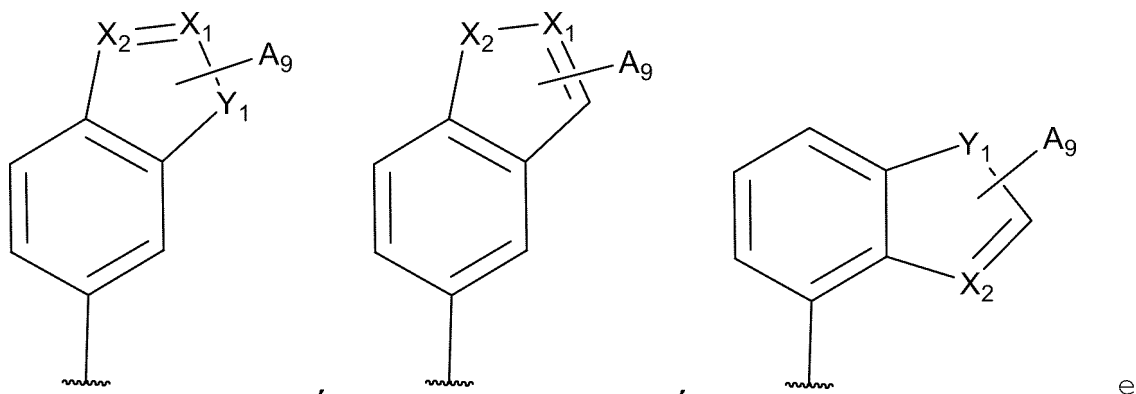
[0051] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(III)**, **(III-a)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, ou **(I-p)**, pelo menos um

dos grupamentos opcionalmente substituídos de A_2 , A_4 , e A_3 é substituído por ^{18}F .

[0052] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A_2 , A_4 , e A_3 é substituído por $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil contendo um ou mais ^{11}C .

[0053] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; A_3 é selecionado do grupo





; e A_9 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, heterociclil de 3-10 membros, e C_{3-10} carbociclil, C_{1-4} alquil; X_2 , X_1 e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C (R^4) e N; Y_1 é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O e S; J, L, M_1 e M_2 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C (R^4) e N; R^4 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi; R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil e C_{3-7} carbociclil.

[0054] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p) A_2 é $-CH_2-$.

[0055] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_2 é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

[0056] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_2 é $-\text{O}-$.

[0057] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_2 é S.

[0058] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_2 é ligação simples.

[0059] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_2 é fenil.

[0060] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_3 é um C_{6-10} aril opcionalmente substituído.

[0061] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), or (I-p), A_2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclílico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente

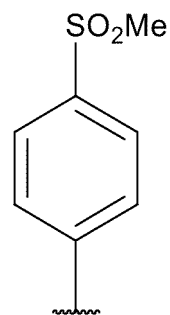
substituído, heteroaril de 5 ou de 7 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclílico opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, e -NHC(S)-.

[0062] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A₂ é selecionado do grupo consistindo em heterociclílico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclílico opcionalmente substituído, e -C≡C-,

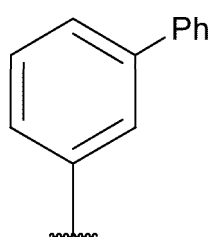
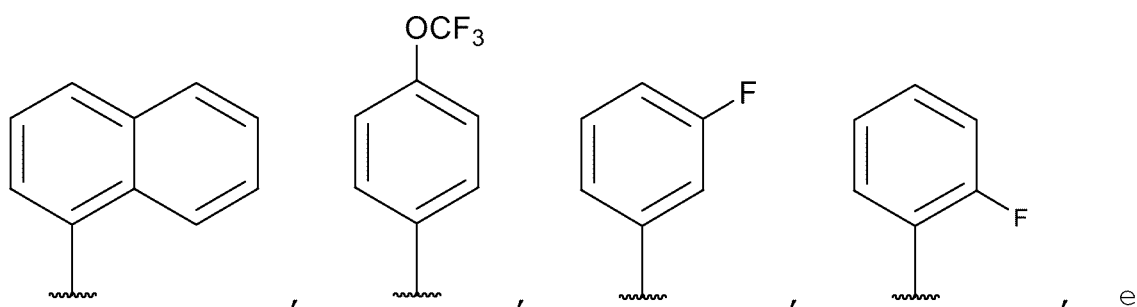
[0063] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A₂ é um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído.

[0064] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A₄ é ligação simples.

[0065] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), or (I-p), A₃ é

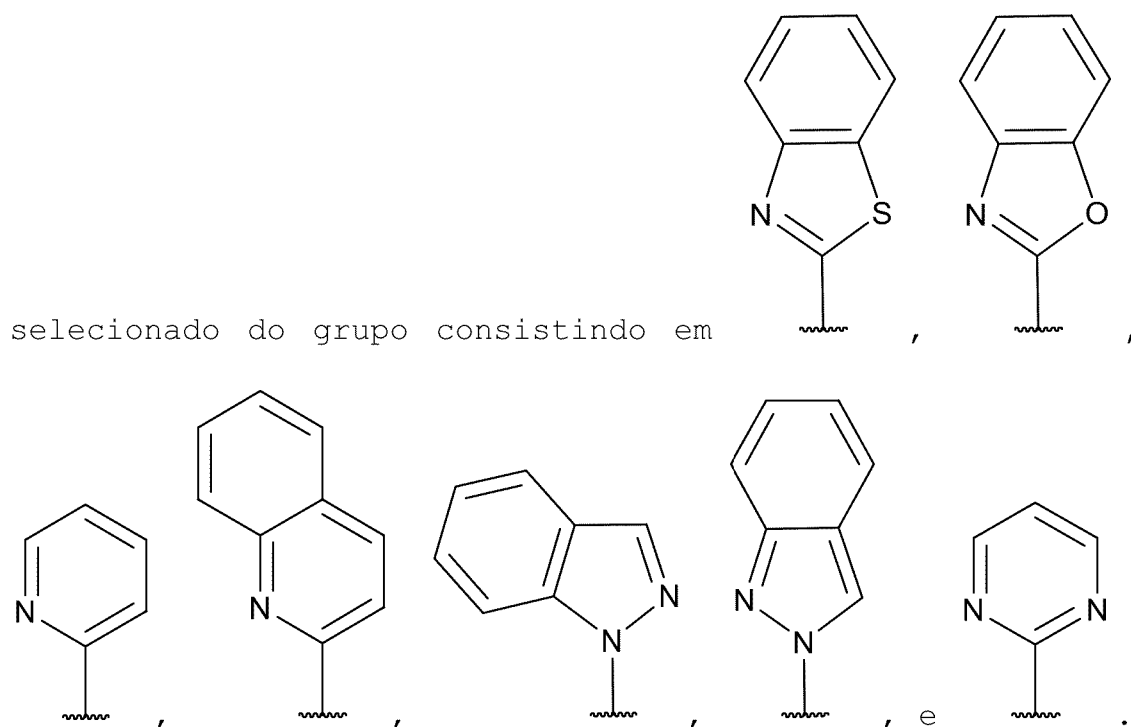


selecionado do grupo consistindo em fenil, ,



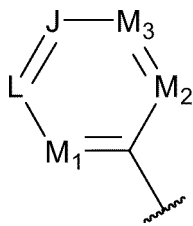
[0066] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_3 é um aril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0067] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), A_3 é



[0068] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), em que A_2 é uma ligação simples, A_4 é uma ligação simples, e A_3 é um C_{6-10} aril ou um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0069] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), em que A_3 tem a estrutura:



, em que J, L, M₁, M₂, e M₃ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi.

[0070] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), em que cada um de J, L, M₁, M₂, e M₃ é C(R⁴).

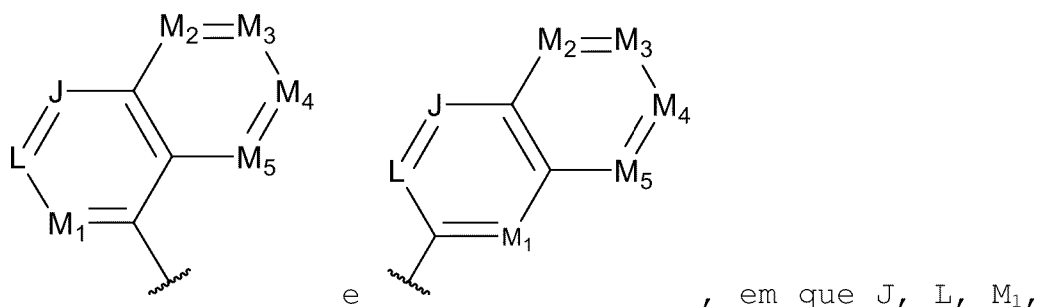
[0071] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), em que cada R⁴ é independentemente selecionado de -H e halo.

[0072] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), ou (I-p), em que M₁ é halo e cada um de J, L, M₂, e M₃ é CH.

[0073] Em algumas modalidades de Fórmulas I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g),

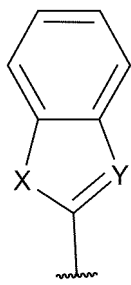
(**I-h**), (**I-j**), (**I-k**), (**I-m**), (**I-n**), ou (**I-p**), em que L é halo e cada um de J, M₁, M₂, e M₃ é CH.

[0074] Em algumas modalidades de Fórmulas (**I**), (**III**), (**III-a**), (**I-a**), (**I-b**), (**I-c**), (**I-d**), (**I-e**), (**I-f**), (**I-g**), (**I-h**), (**I-j**), (**I-k**), (**I-m**), (**I-n**), ou (**I-p**), em que A₃ tem a estrutura selecionada do grupo consistindo em:



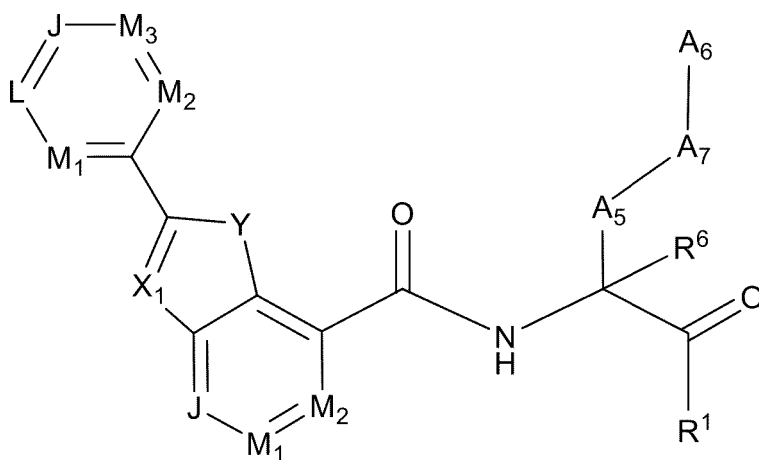
M₂, M₃, e M₄ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi.

[0075] Em algumas modalidades de Fórmulas (**I**), (**III**), (**III-a**), (**I-a**), (**I-b**), (**I-c**), (**I-d**), (**I-e**), (**I-f**), (**I-g**), (**I-h**), (**I-j**), (**I-k**), (**I-m**), (**I-n**), ou (**I-p**), em que A₃ tem a estrutura:



, em que X é selecionado do grupo consistindo em C(R⁴) e N; Y é selecionado de O e S; e R⁴ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C}₆ alquil, C_{1-C}₆ alcóxi, C_{1-C}₆ haloalquil, e C_{1-C}₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C}₆ alcóxi.

[0076] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (I) incluem compostos com a estrutura de Fórmula (I-o):



I-o

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂; X₁ é selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; J, L, M₁, M₂, e M₃ são cada um independentemente selecionados

do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N; R^4 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi; R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, e C_1-C_6 haloalcóxi).

[0077] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula (I-o) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; J, L, M_1 , M_2 , e M_3 são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

[0078] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), em que pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A_5 , A_7 , e A_6 é substituído por ^{18}F .

[0079] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A_5 , A_7 , e A_6 é substituído por C_1-C_6 alquil contendo um ou mais ^{11}C .

[0080] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), A_6 é fenil.

[0081] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-

k), **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclíil de 3a 10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclíil opcionalmente substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, $-OC_{1-6}$ alquil opcionalmente substituído, e $-OC_{2-6}$ alquenil opcionalmente substituído.

[0082] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é $-CH_2-$.

[0083] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é $-CH=CH-$

[0084] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é $-O-$

[0085] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é S.

[0086] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é ligação simples.

[0087] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, A_7 é C_{6-10} aril.

[0088] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), A₇ é fenil.

[0089] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), or (I-p), A₅ é -CH₂-.

[0090] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), em que A₅ é -CH₂- ou -CH₂CH₂-; A₇ é uma ligação simples; e A₆ é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₄ alquil, fenil opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

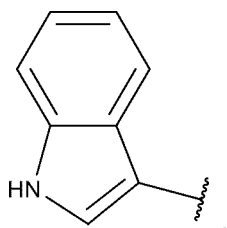
[0091] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), A₆ é fenil opcionalmente substituído.

[0092] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), em que A₆ é fenil não substituído.

[0093] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), em que A₆ é fenil

opcionalmente substituído por um ou mais C₁₋₄ alquil, C₃₋₇ carbociclil, halo, hidróxi, e C₁-C₆ alcóxi.

[0094] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), A₆ tem a estrutura:



[0095] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), em que A₅ é uma ligação simples, A₇ é uma ligação simples; e A₆ é C₁-C₅ alquil.

[0096] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-m), (I-n), (I-o), ou (I-p), A₆ é selecionado do grupo consistindo em etil, n-propil, isopropil, isobutil, 2,2-dimetilpropil, e 1,2-dimetilpropil.

[0097] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R¹ é CONR²R³.

[0098] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p) R² é -H and R³ é C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído.

[0099] Em algumas modalidades de Fórmulas(I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), em que R^2 é -H e R^3 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por C-amido, e C_3 - C_6 cicloalquil.

[0100] Em algumas modalidades de Fórmulas(I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R^3 é selecionado de etil ou ciclopropil.

[0101] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R^3 é metil substituído por C-amido.

[0102] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R^3 é H

[0103] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R^3 é C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

[0104] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (III), (III-a), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-k), (I-o), ou (I-p), R^3 é benzil.

[0105] Em algumas modalidades de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j), (I-

k), **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, R^6 é -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

[0106] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, R^6 é C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

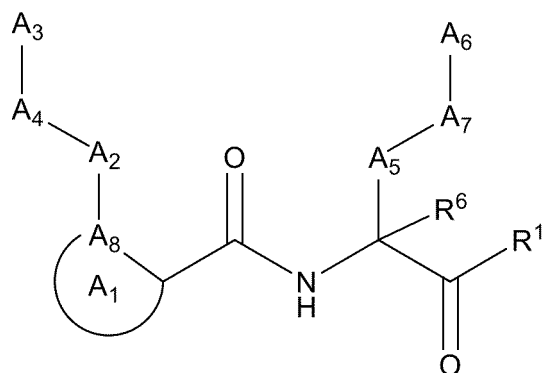
[0107] Em algumas modalidades de Fórmulas **(I)**, **(I-a)**, **(I-b)**, **(I-c)**, **(I-d)**, **(I-e)**, **(I-f)**, **(I-g)**, **(I-h)**, **(I-j)**, **(I-k)**, **(I-m)**, **(I-n)**, **(I-o)**, ou **(I-p)**, R^6 é metil.

[0108] Em algumas modalidades de Fórmula **(I)**, A_1 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 6 a 10 membros; heterociclil de 5 membros opcionalmente substituído por um ou mais C_{1-4} alquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, ou C_1-C_6 alcóxi; heteroaril de 5, 8, ou 9 membros opcionalmente substituído; e C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído.

[0109] Em algumas modalidades de Fórmula **(I)**, A_1 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 membros opcionalmente substituído por um ou mais C_{1-4} alquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi e heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

[0110] Em algumas modalidades de Fórmula **(I)**, A_1 é heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

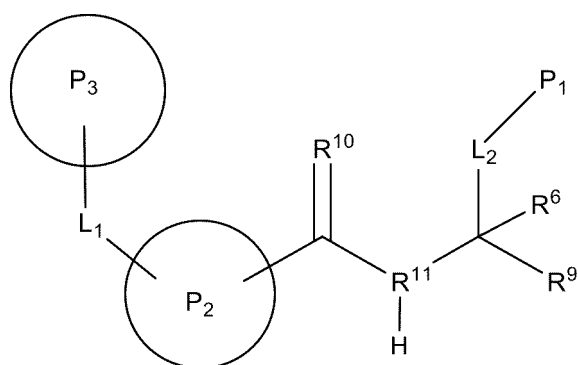
[0111] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(I)** incluem compostos com a estrutura de Fórmula **(I-p)**:



I-p

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0112] Algumas modalidades fornecem uma compostos de
Fórmula (**II**) :



II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em
que:

[0113] P_2 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído com um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 forma uma interação não polar com, e está de 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína

9 selecionado do grupo consistindo em Gly190, Phe233, Gly253, His254 e Ala255;

[0114] L_1 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0115] P_3 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionado por L_1 e tem um tamanho e configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly189, Gly190, Ser191; Thr236, e Gly253;

[0116] R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly190 da calpaína 9;

[0117] R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9;

[0118] L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0119] P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do

composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P₁ forma uma interação não polar com, e está de 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly95, Lys188, Gly189 e Ser242;

[0120] R⁹ é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está de 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gln91, Cys97 e His254; e

[0121] R⁶ é selecionado de -H e C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído.

[0122] Algumas modalidades de compostos de fórmula **(II)** incluem compostos em que; R⁹ é -(C=R¹²)(C=R¹³)NR²R³;

[0123] R¹² é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R¹² forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9;

[0124] R¹³ é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R¹³ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln91 e amida da cadeia principal da Cys97; e

[0125] R^2 e R^3 são independentemente selecionados de - H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril (C_1-C_6) alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0126] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{12} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{12} está de 2,6 a 3,2 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9.

[0127] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{12} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{12} está de 2,6 a 3,2 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9.

[0128] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{13} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{13} está de 2,6 a 3,5 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

[0129] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{13} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{13} está de 2,6 a 3,2 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo tanto a

carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

[0130] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está a 3,6 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gln91, Cys97, e His254.

[0131] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R⁹ está de 2,6 a 3,6 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

[0132] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R⁹ está de 2,9 a 3,2 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

[0133] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que um átomo de carbono em R⁹ em seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys97.

[0134] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

[0135] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que P₂ é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

[0136] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R¹¹ é posicionado pelos carbonos as quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 3,6 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9;

[0137] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₂ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly208, Ser 251, Gly271, His272, e Ala273;

[0138] P₃ é posicionado por L₁ e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₃ forma uma interação não polar

com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly207, Gly208, Ser209; Ile254, e Gly271;

[0139] R¹⁰ é posicionado por P₂ de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹⁰ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly208 da calpaína 1;

[0140] R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹¹ forma uma interação polar com, e está de 4 Å ou menos da, Gly271 da carbonila da calpaína 1;

[0141] P₁ é posicionado por L₂ e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₁ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly113, Ser206, Gly207, e Met260; e

[0142] R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está de 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115, e His272.

[0143] Algumas modalidades do compostos de Fórmula (II) incluem composto em que:

[0144] P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_2 forma uma interação não polar com, e está de 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_2 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly198, Ser 241, Gly261, His262, e Ala263;

[0145] P_3 é posicionado por L_1 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_3 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly197, Gly198, Ala199; Ile244, e Gly261;

[0146] R^{10} é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly198 da calpaína 2;

[0147] R^{11} é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{11} forma uma interação polar com, e está de 4 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2;

[0148] P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do

bolso P1 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly103, Ser196, Gly197, e Ser250; e

[0149] R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105, e His262.

[0150] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P₂ está de 2,6 a 3,6 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

[0151] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P₂ está de 2,9 a 3,3 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

[0152] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P₂ está de 2,8 a 4,8 Å de um átomo de carbono na Phe233.

[0153] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P₂ tem um tamanho e uma

configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 3,3 Å de um átomo de carbono na Phe233.

[0154] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,6 a 3,7 Å do oxigênio da carbonila da Gly253.

[0155] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 3,3 Å do oxigênio da carbonila da Gly253.

[0156] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 4,8 Å do nitrogênio da Ala255.

[0157] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 4,0 Å do nitrogênio da Ala255.

[0158] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma

configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 2,9 a 4,3 Å do C-alfa da Gly189.

[0159] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do C-alfa da Gly189.

[0160] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,0 a 4,3 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

[0161] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

[0162] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,8 Å do nitrogênio da Ser191.

[0163] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_3 tem um tamanho e uma

configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do nitrogênio da Ser191.

[0164] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{10} é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} está de 2,6 a 3,5 Å da, amida da Gly190 da calpaína 9.

[0165] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{10} é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} está de 2,9 a 3,3 Å da, amida da Gly190 da calpaína 9.

[0166] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{11} é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} está de 2,6 a 3,6 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9.

[0167] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{11} é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} está de 2,9 a 3,3 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9.

[0168] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do

composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,4 Å do oxigênio da carbonila da Gly95.

[0169] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,0 Å do oxigênio da carbonila da Gly95.

[0170] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,7 Å do carbono da carbonila da Lys188.

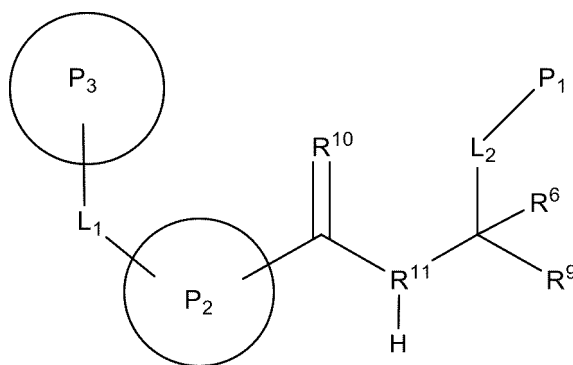
[0171] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 2,6 a 4,0 Å do carbono da carbonila da do Lys188.

[0172] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,0 a 4,1 Å do C-alfa da Gly189.

[0173] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do

composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,0 Å do C-alfa da Gly189.

[0174] Algumas modalidades fornecem uma compostos de Fórmula (II):



II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0175] P_2 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído com um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P_2 forma uma interação não polar com, e está de 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly208, Ser251, Gly271, His272 e Ala273;

[0176] L_1 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0177] P_3 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionado por L_1 e tem um tamanho e

configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_3 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly207, Gly208, Ser209; Ile254, e Gly271;

[0178] R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly208 da calpaína 1;

[0179] R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly271 da calpaína 1;

[0180] L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0181] P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_1 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly113, Ser206, Gly207, e Met260;

[0182] R^9 é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação

polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115 e His272; e R⁶ é selecionado de -H e C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído.

[0183] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que R⁹ é $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$;

[0184] R¹² é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹² forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His272 da calpaína 1;

[0185] R¹³ é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹³ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln109 e amida da cadeia principal da Cys115; e

[0186] R² e R³ são independentemente selecionados de -H, C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído, C₃₋₇ carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril(C_{1-C₆})alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0187] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R⁹ é posicionado pelo carbono

ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115, e His272.

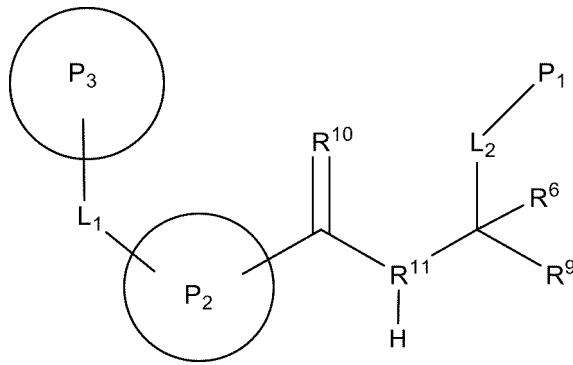
[0188] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que um átomo de carbono em R^9 em seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys115.

[0189] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

[0190] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que P_2 é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

[0191] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R^{11} é posicionado pelos carbonos as quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos da, carbonila da Gly271 da calpaína 1;

[0192] Algumas modalidades fornecem uma compostos de Fórmula (II):



II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

[0193] P_2 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído com um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_2 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_2 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly198, Ser241, Gly261, His262 e Ala263;

[0194] L_1 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0195] P_3 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionado por L_1 e tem um tamanho e configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_3 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly197, Gly198, Ala199; Ile244, e Gly261;

[0196] R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly198 da calpaína 2;

[0197] R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2;

[0198] L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

[0199] P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está de 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso $P1$ da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly103, Ser196, Gly197, e Ser250;

[0200] R^9 é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105 e His262; e R^6 é selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

[0201] Algumas modalidades de compostos de fórmula **(II)** incluem compostos em que R^9 é $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$;

[0202] R^{12} é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{12} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His262 da calpaína 2;

[0203] R^{13} é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{13} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln99 e amida da cadeia principal da Cys105; e

[0204] R^2 e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0205] Algumas modalidades de compostos de Fórmula **(II)** incluem composto em que R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos de, pelo menos um

grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105, e His262.

[0206] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que um átomo de carbono em R⁹ em seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys195.

[0207] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

[0208] Algumas modalidades de compostos de fórmula (II) incluem compostos em que P₂ é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

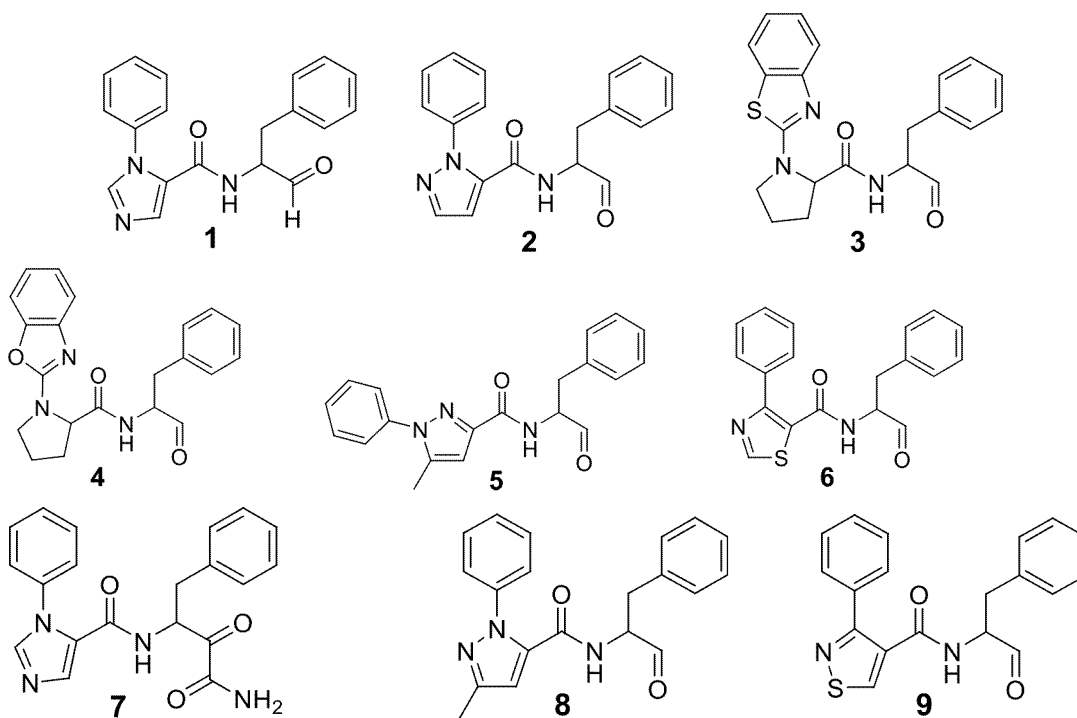
[0209] Algumas modalidades de compostos de Fórmula (II) incluem composto em que R¹¹ é posicionado pelos carbonos as quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2;

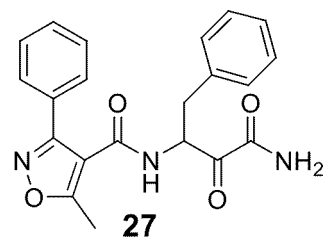
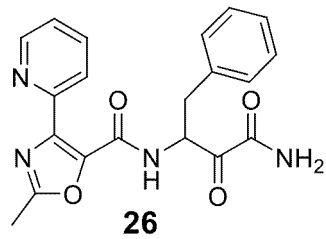
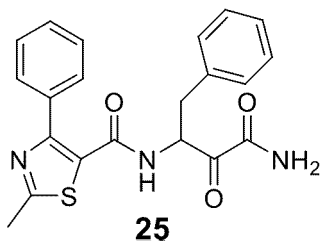
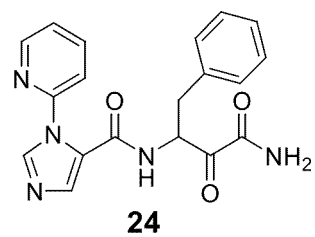
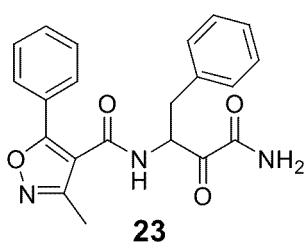
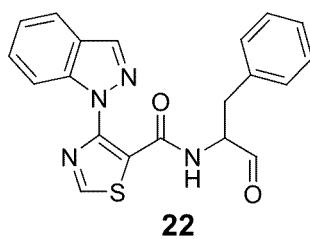
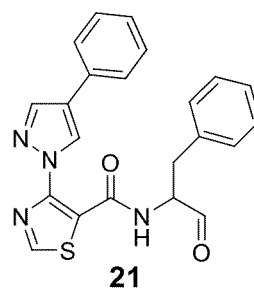
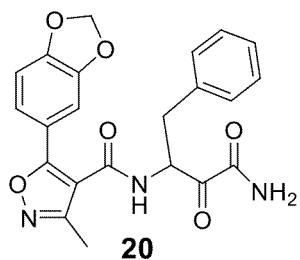
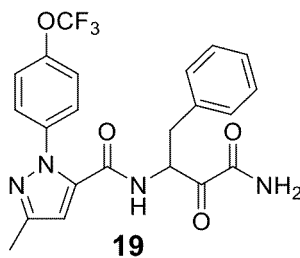
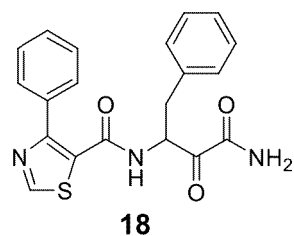
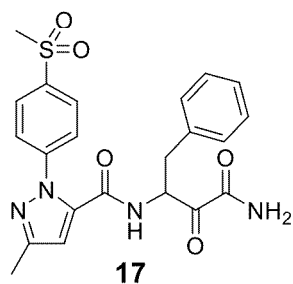
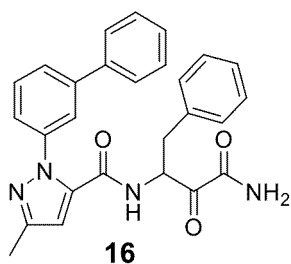
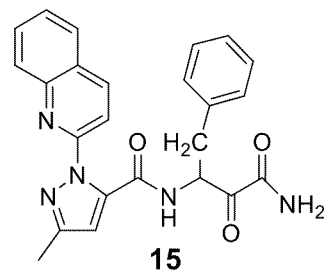
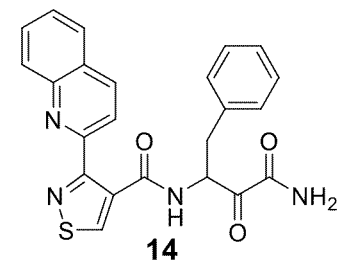
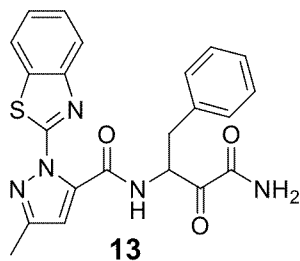
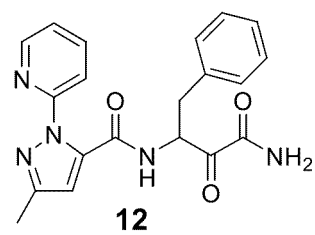
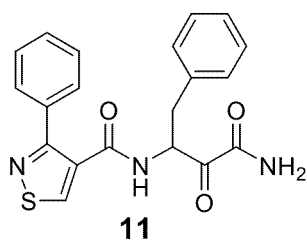
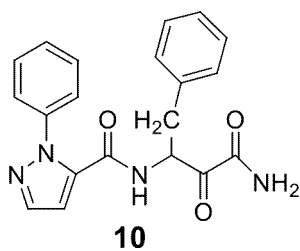
[0210] Algumas modalidades incluem um composto selecionado do grupo consistindo em compostos 1 a 90, compostos 92-94, composto 195, compostos 197 a 235, compostos 238 a 273, compostos 276 a 281, compostos 283 a 299, compostos 303 a 309, compostos 313 a 363, composto 365, compostos 367-410, compostos 413-424, compostos 428-445, compostos 447-448, compostos 454-532, composto 540,

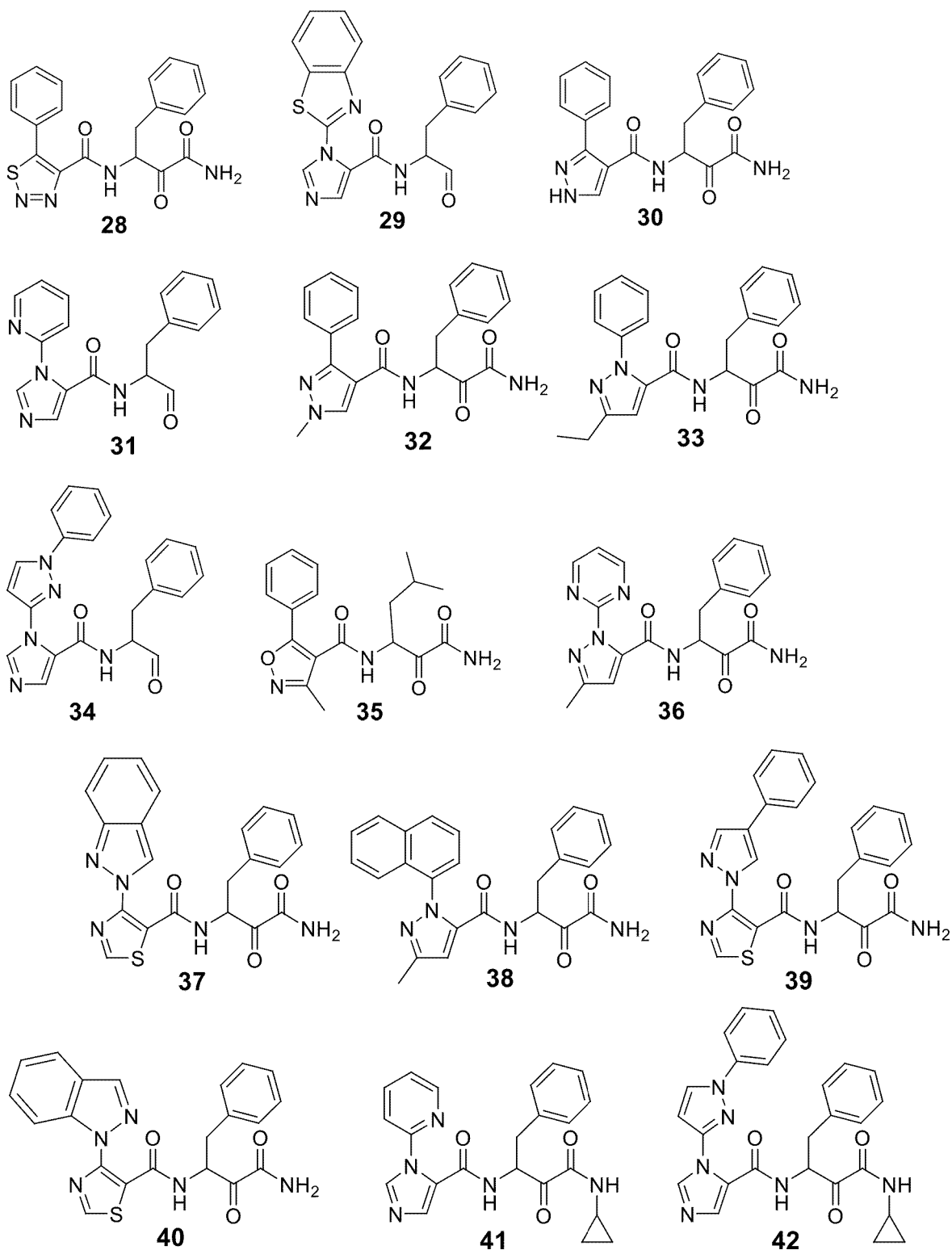
compostos 546-588, compostos 591-605, compostos 607-611, compostos 613-630, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como tais compostos são aqui descritos.

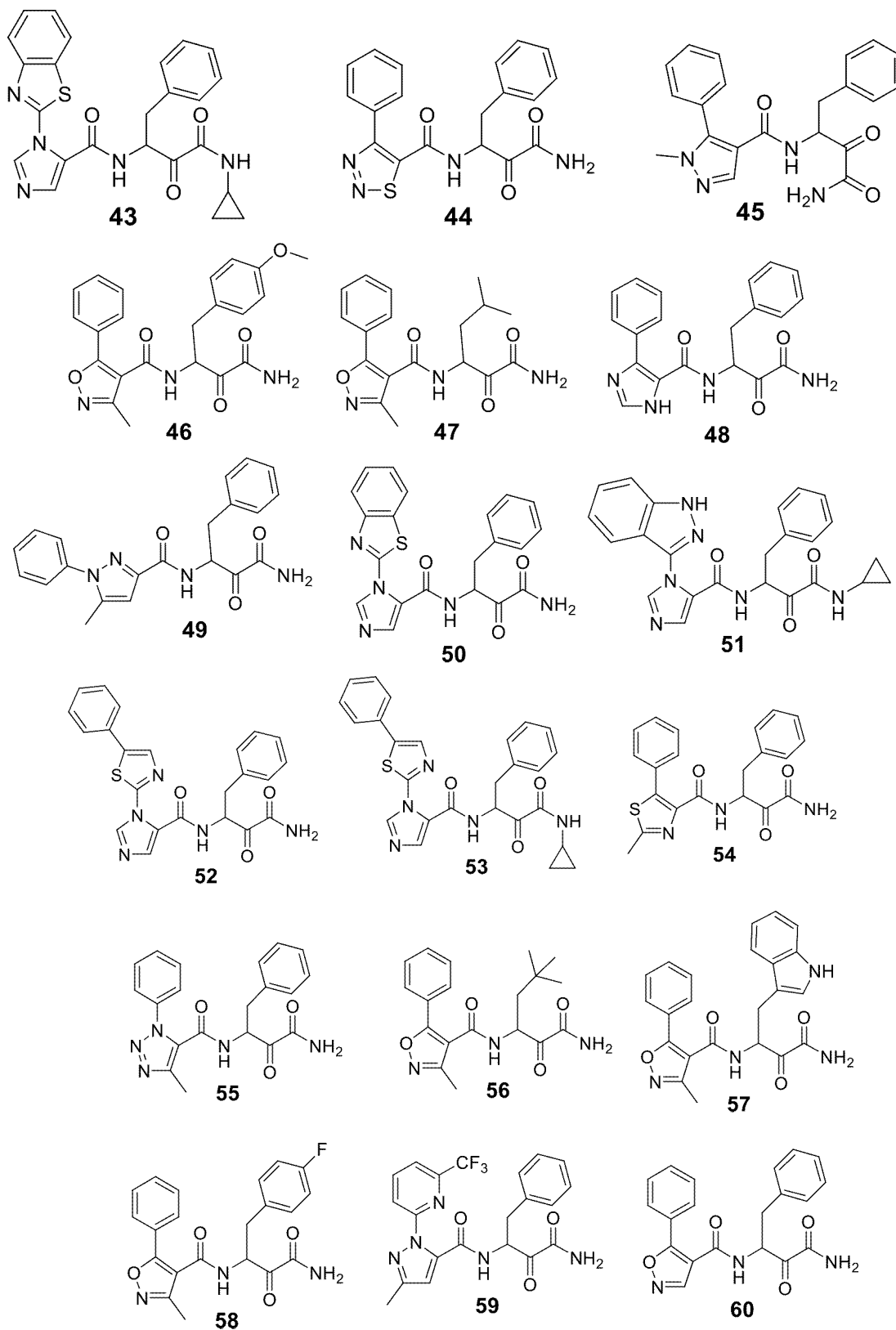
[0211] Algumas modalidades incluem um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos 91, 196, 274, 282, 310 a 312, 364, 366, 411, 536, 541, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como tais compostos são aqui descritos.

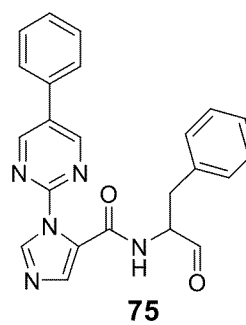
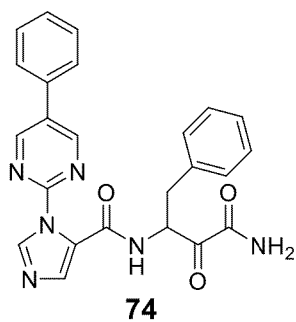
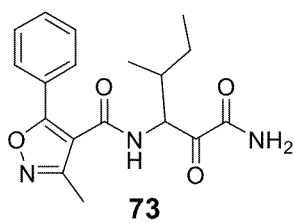
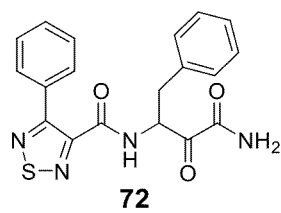
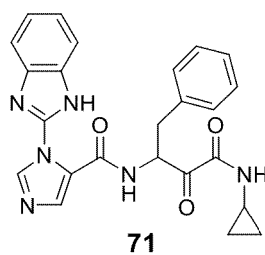
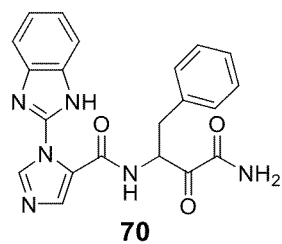
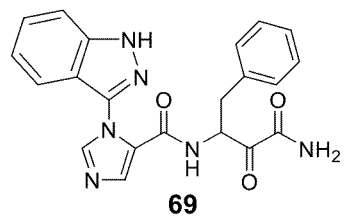
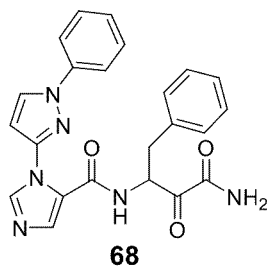
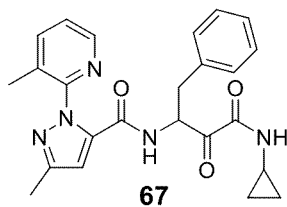
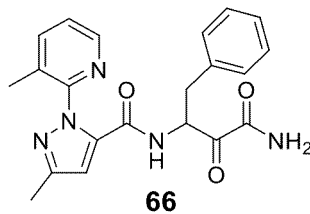
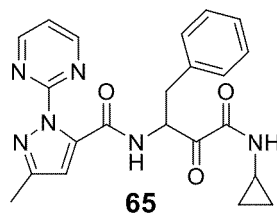
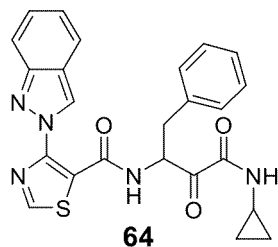
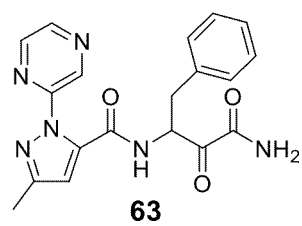
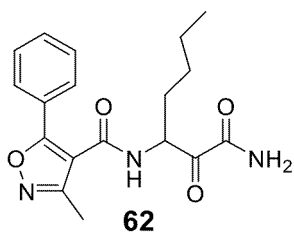
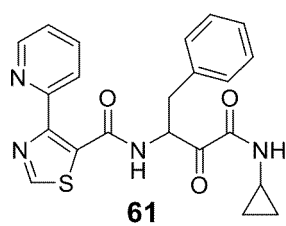
[0212] Algumas modalidades incluem um composto selecionado do grupo consistindo em:

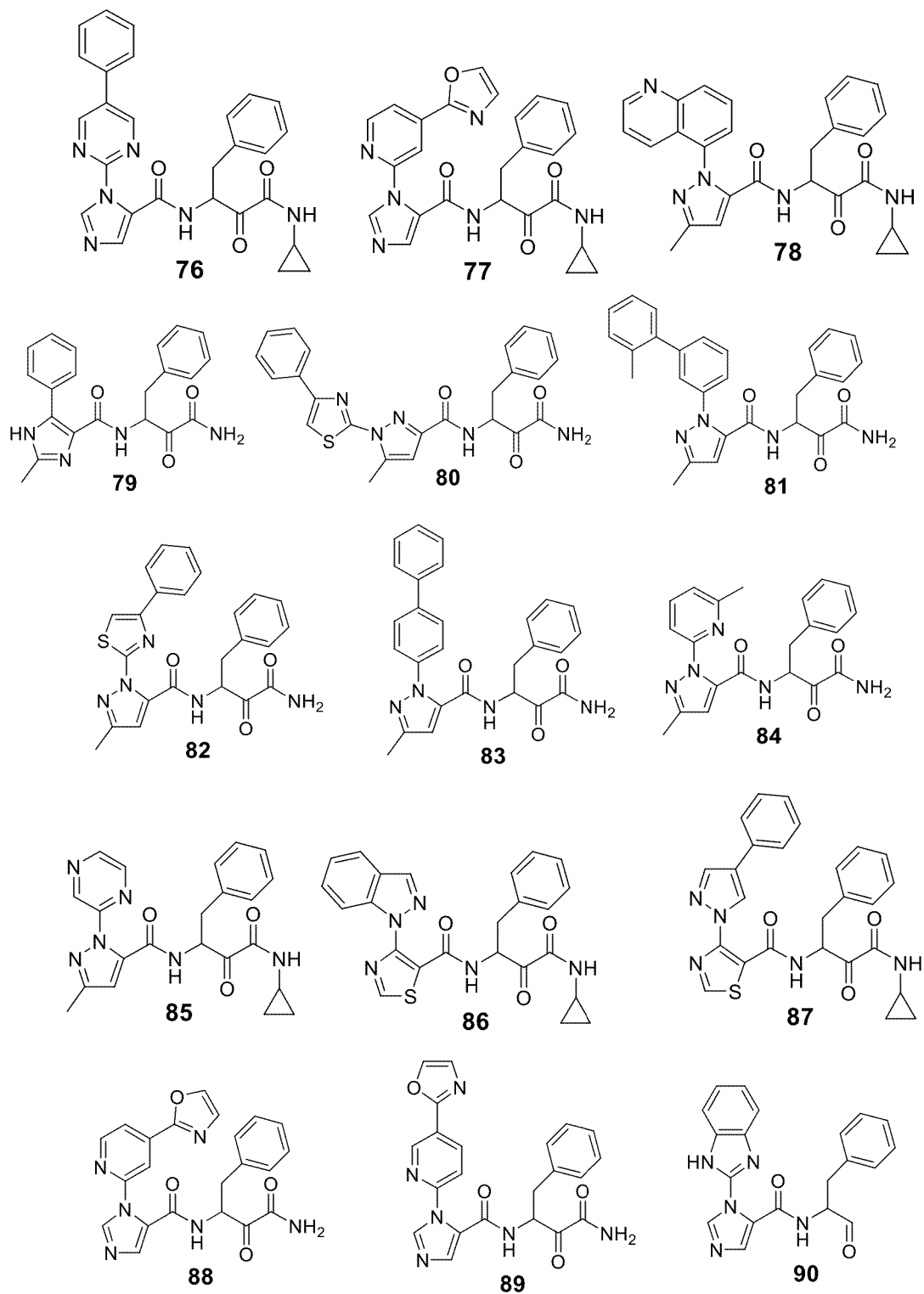


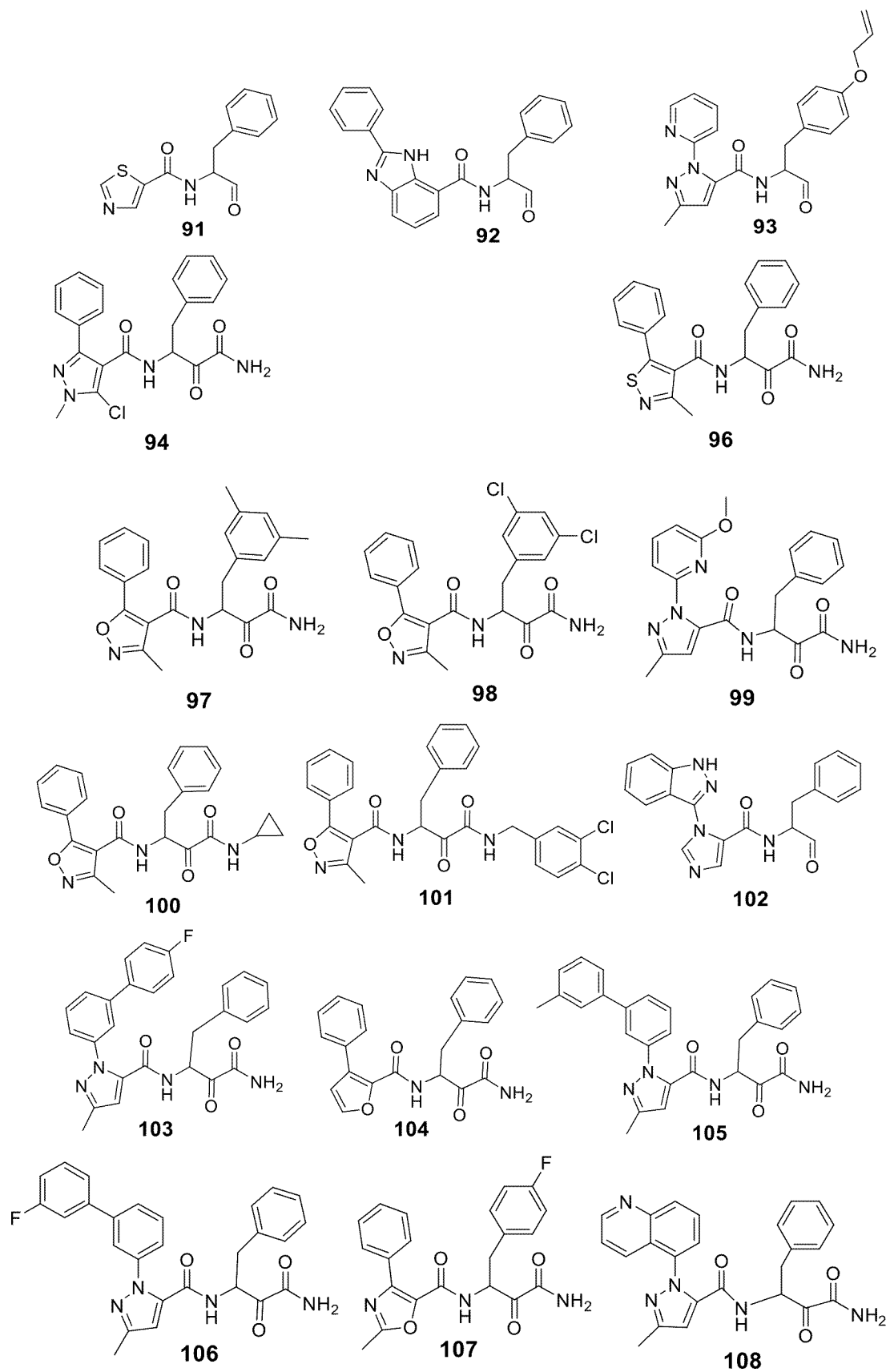


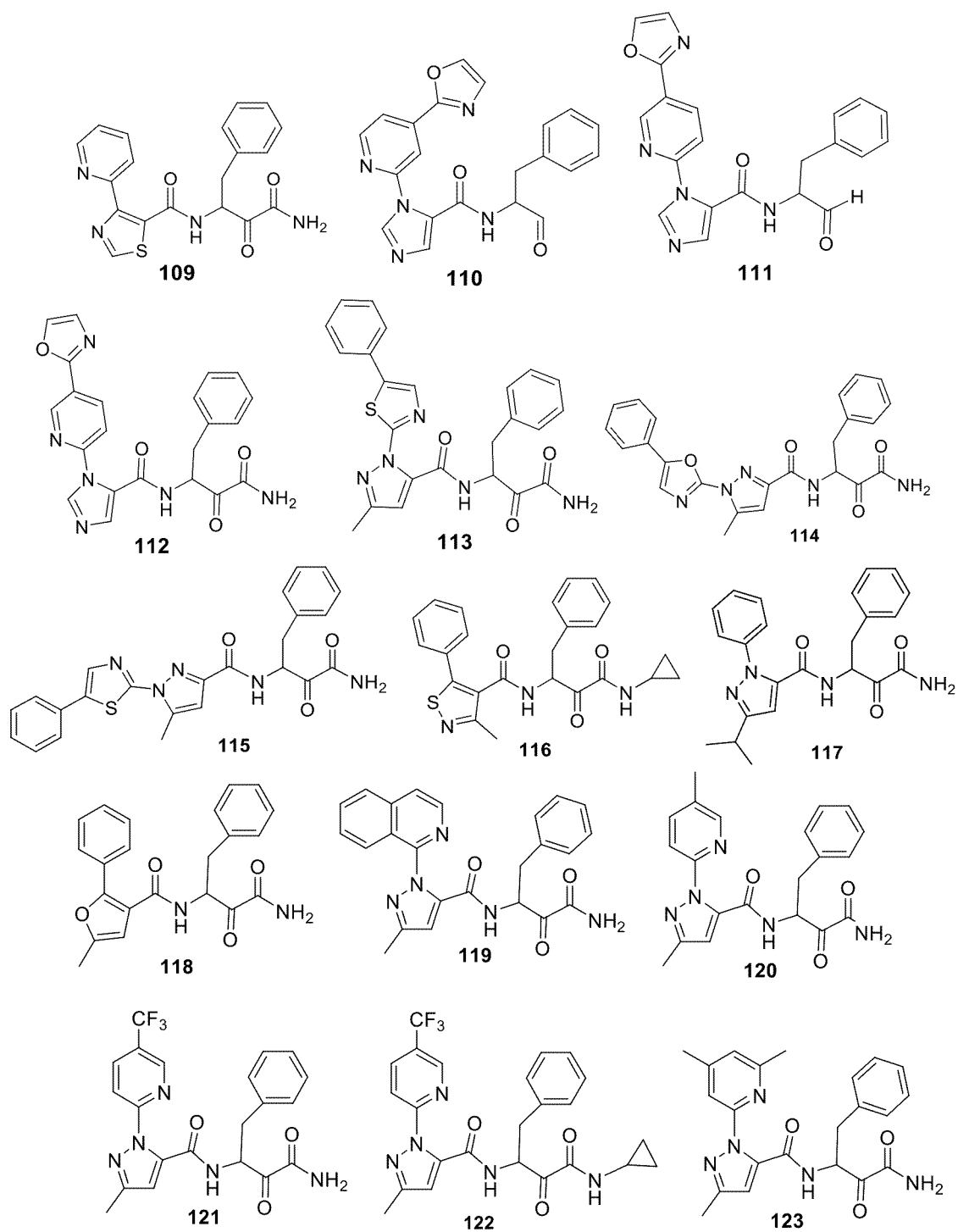


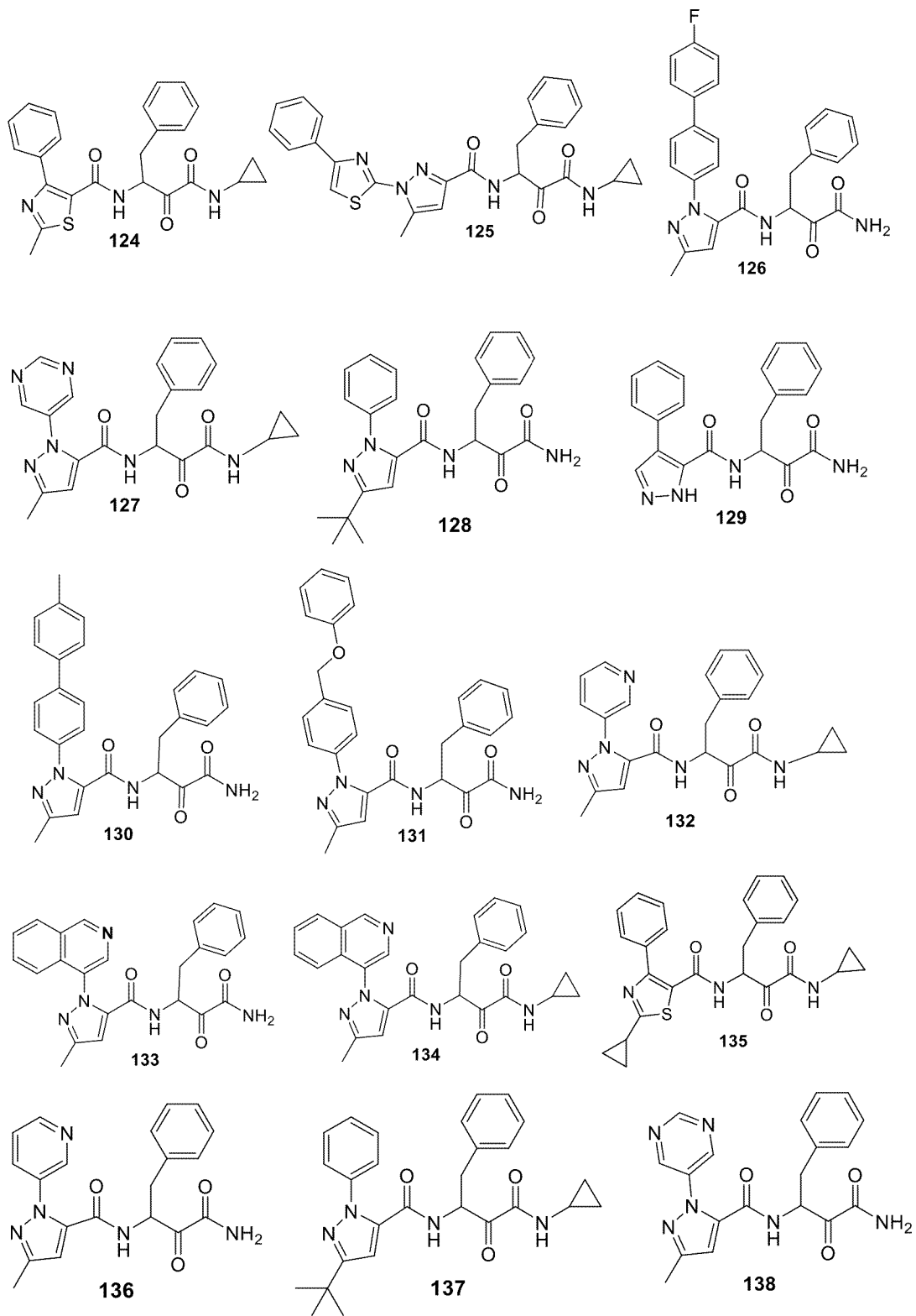


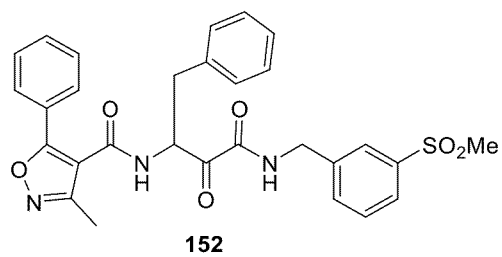
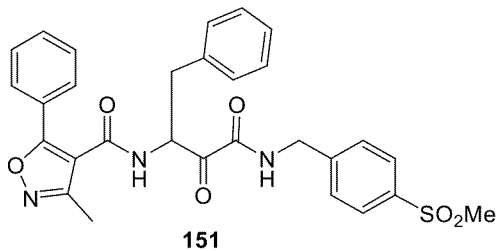
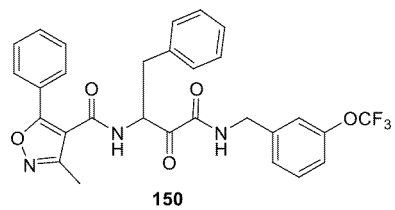
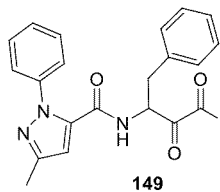
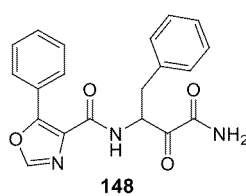
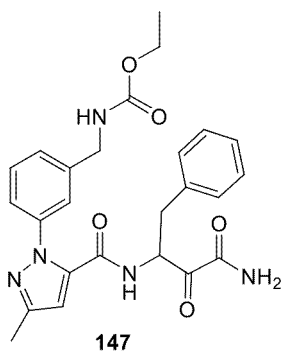
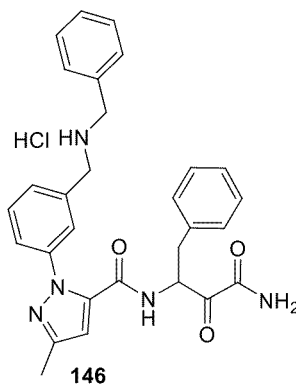
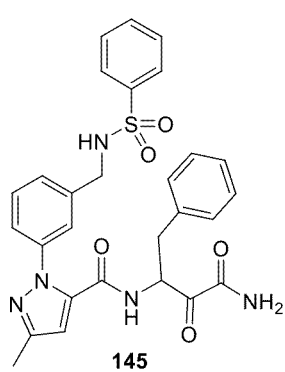
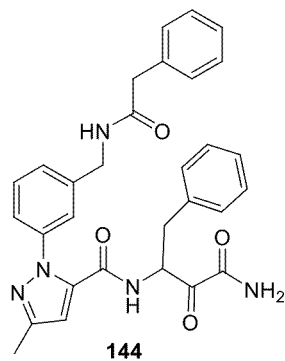
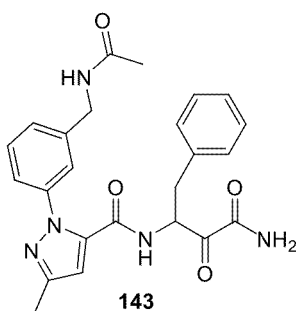
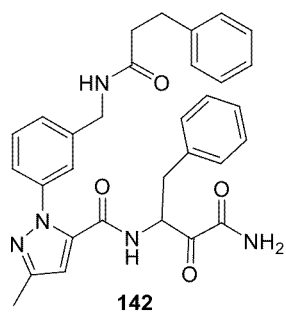
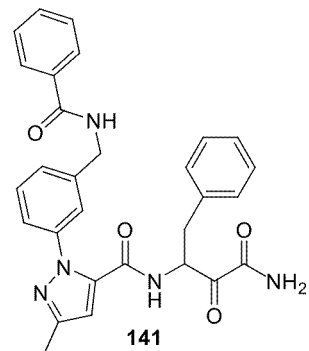
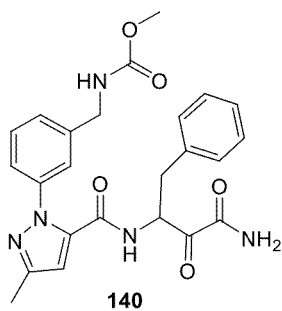
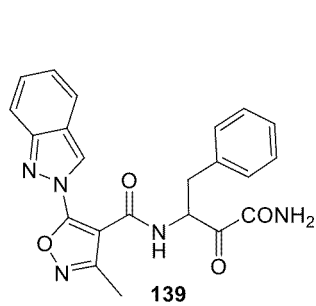


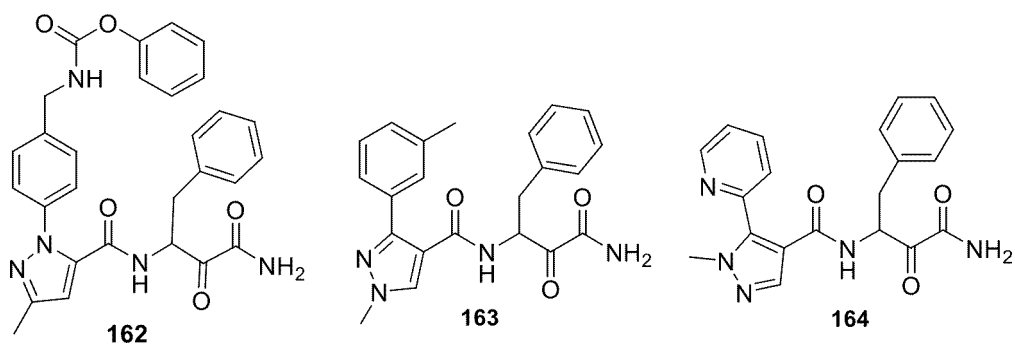
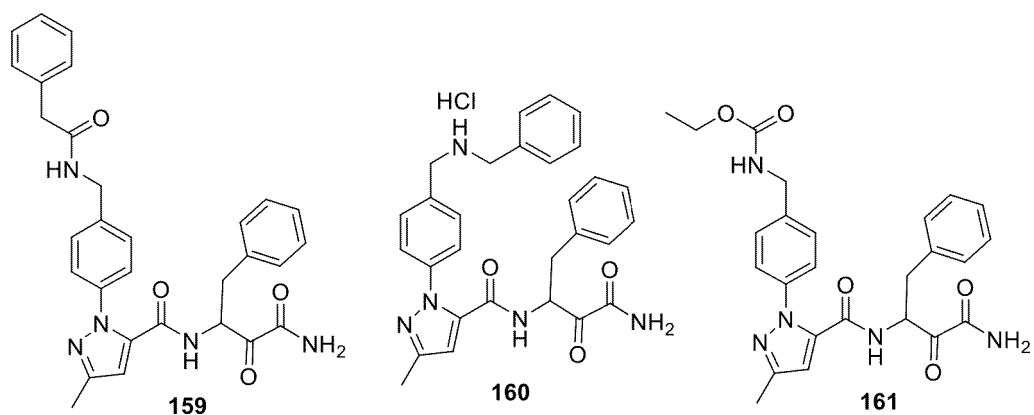
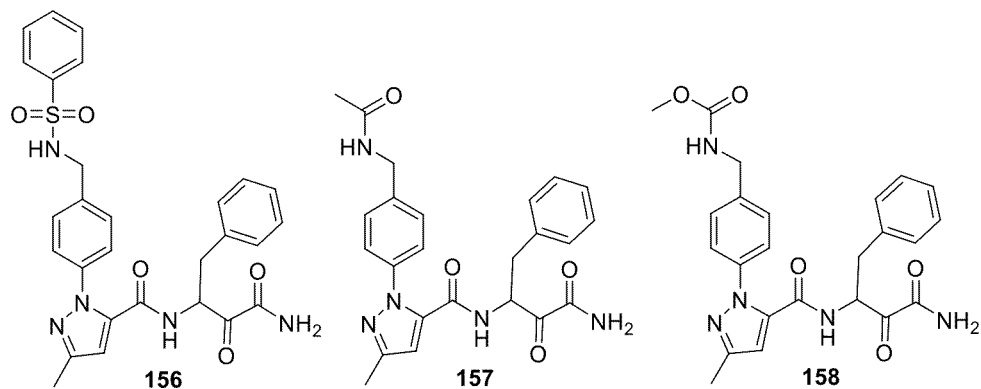
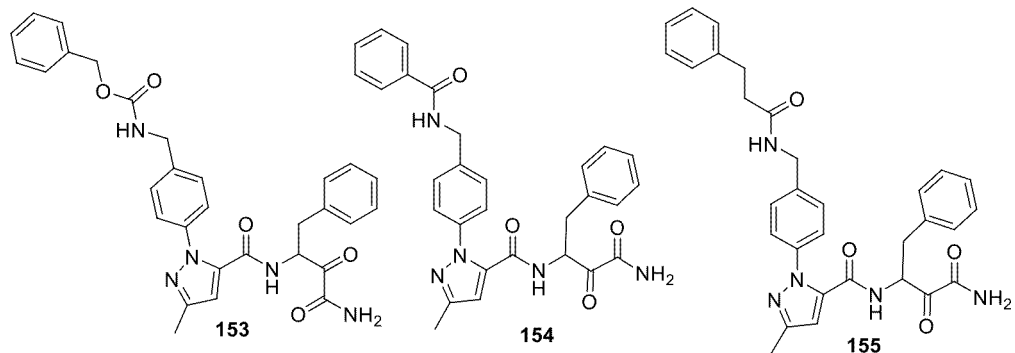


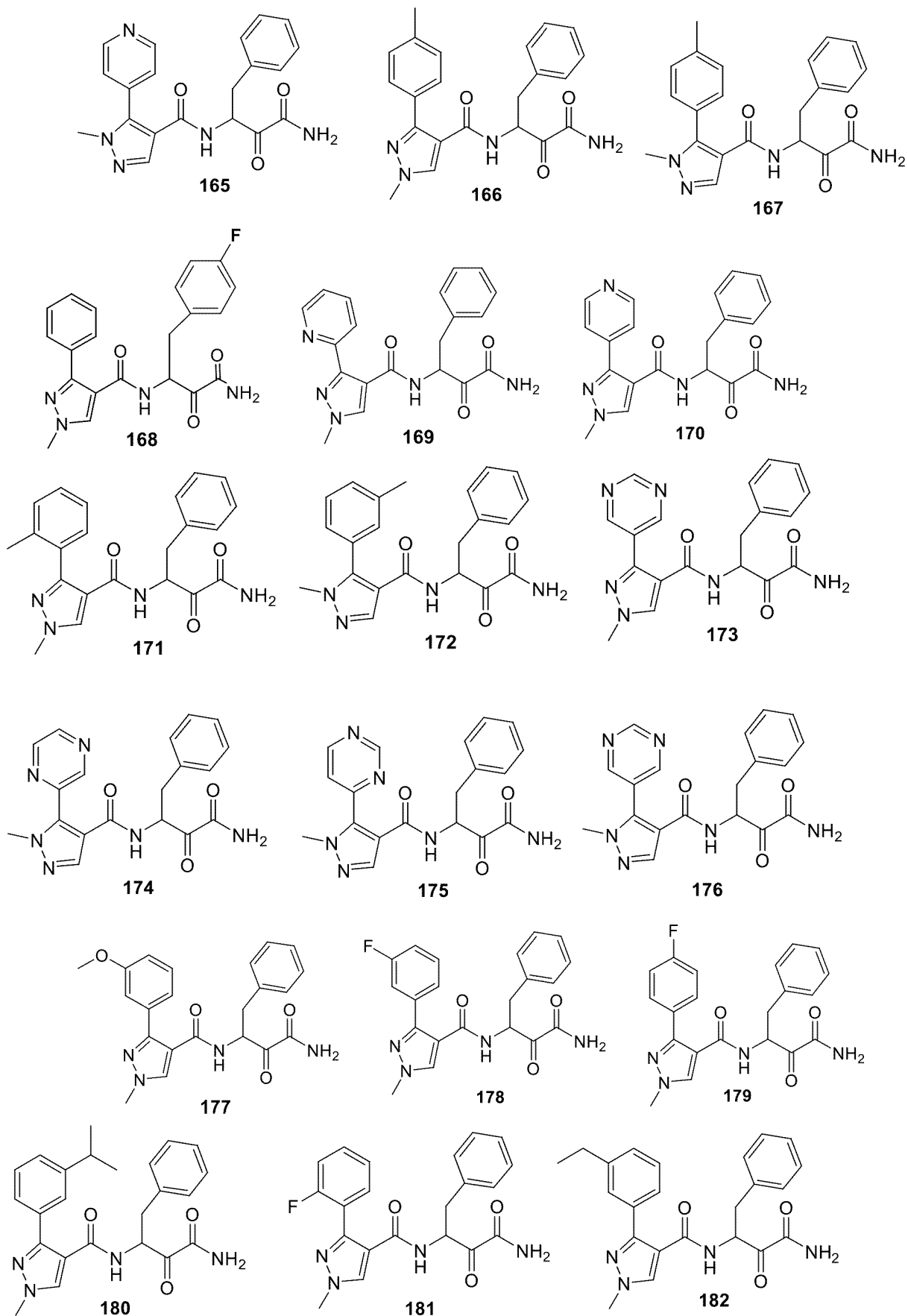


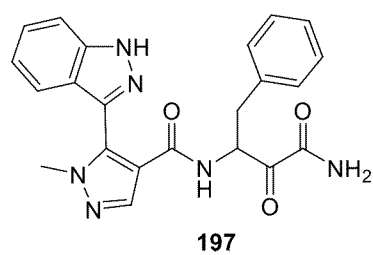
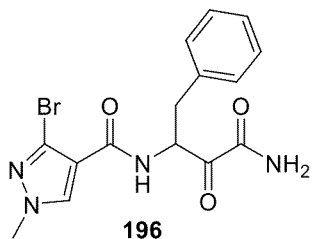
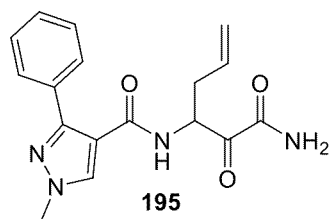
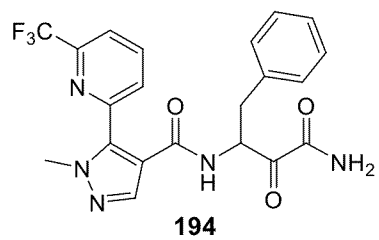
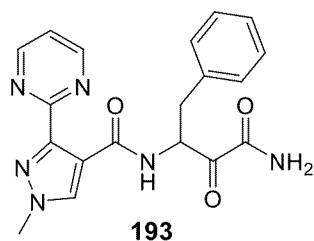
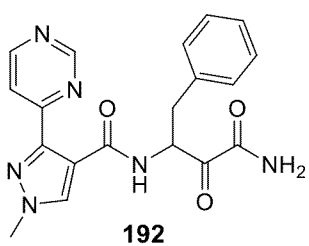
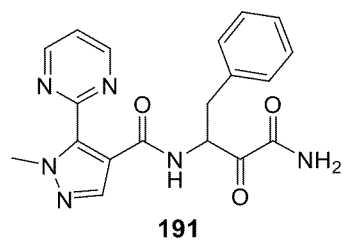
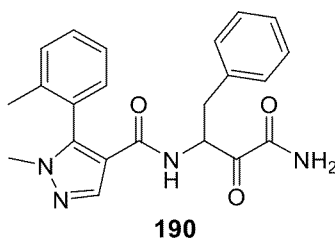
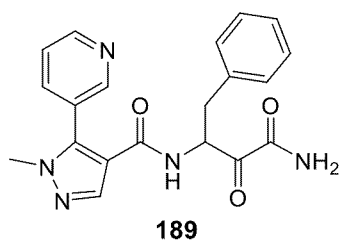
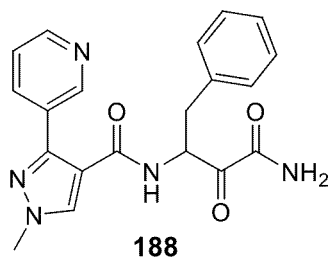
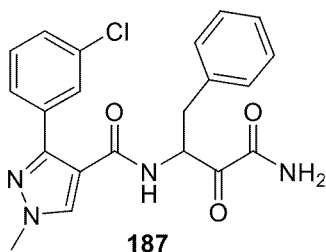
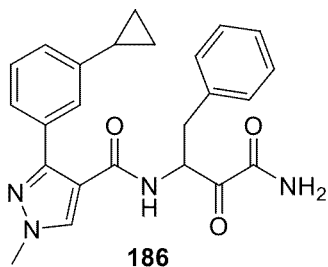
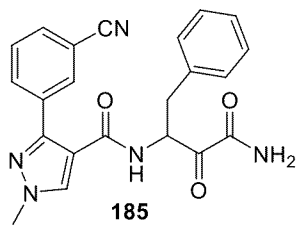
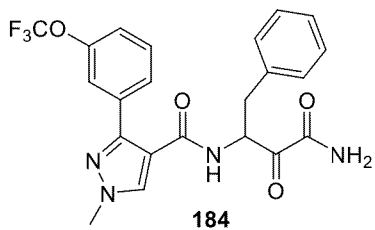
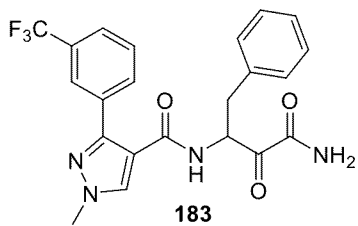


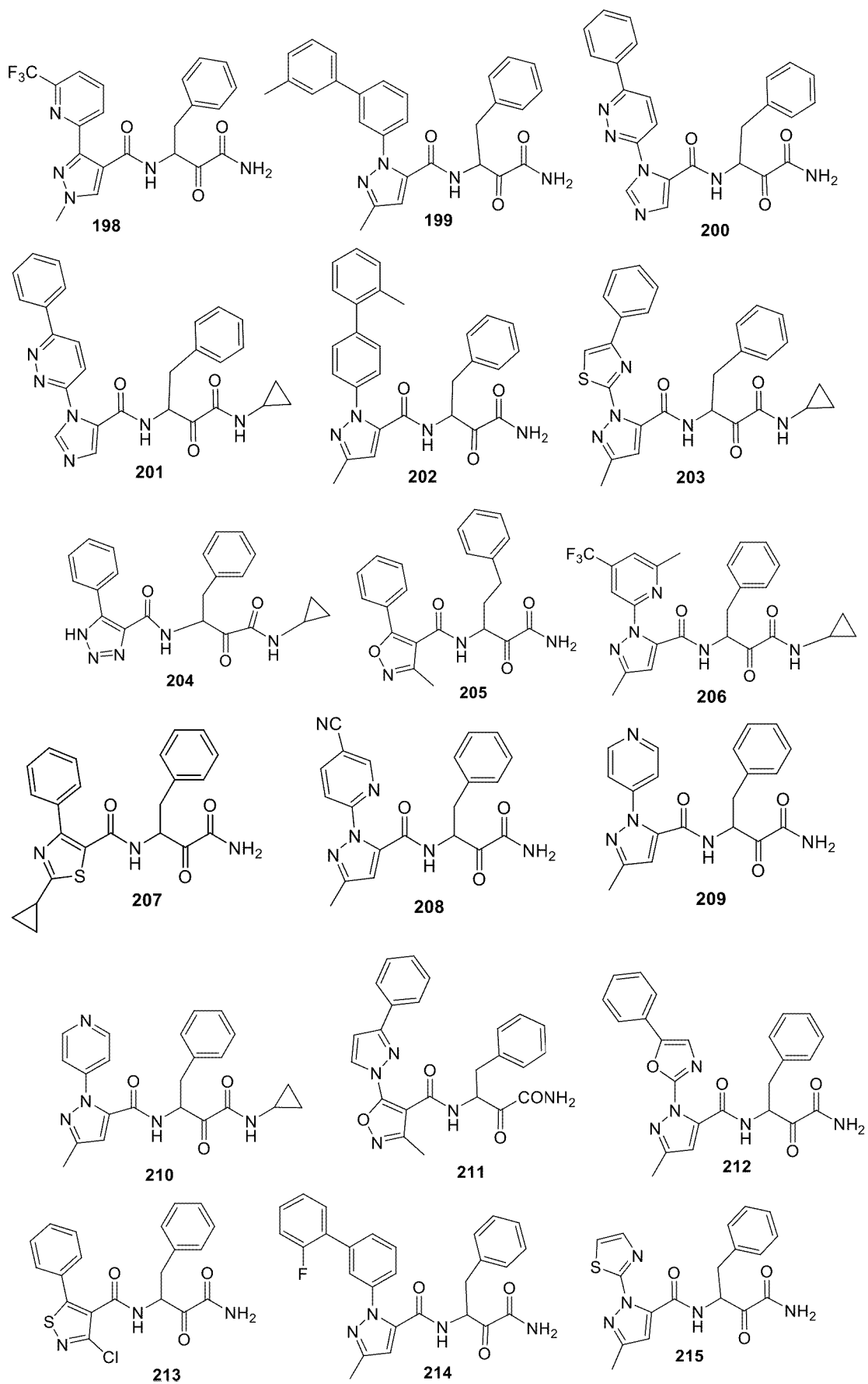


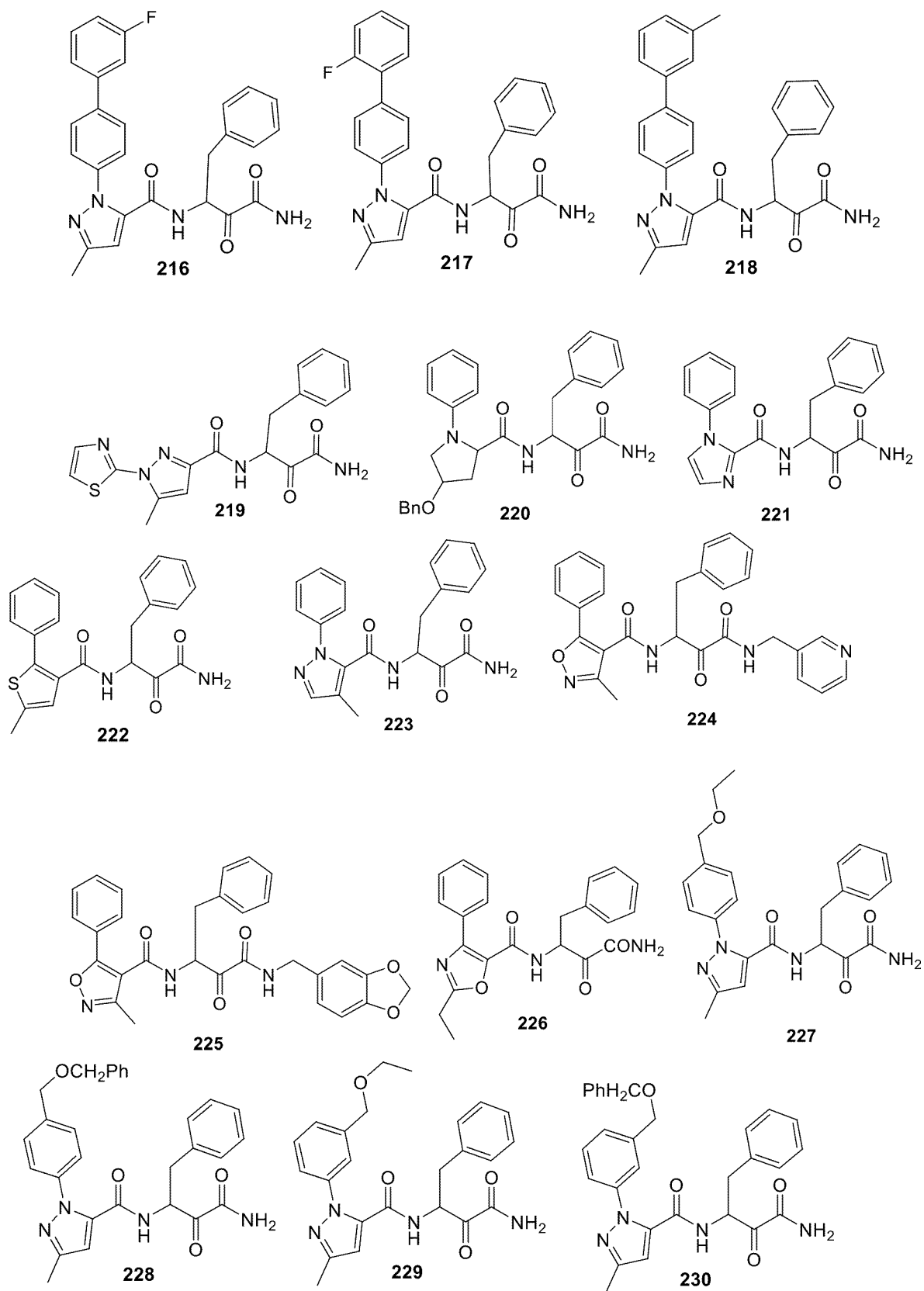


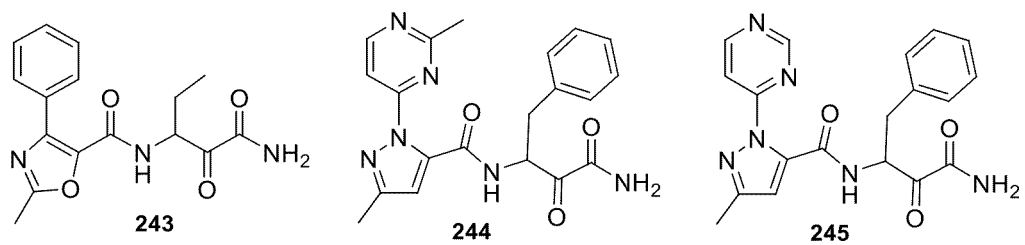
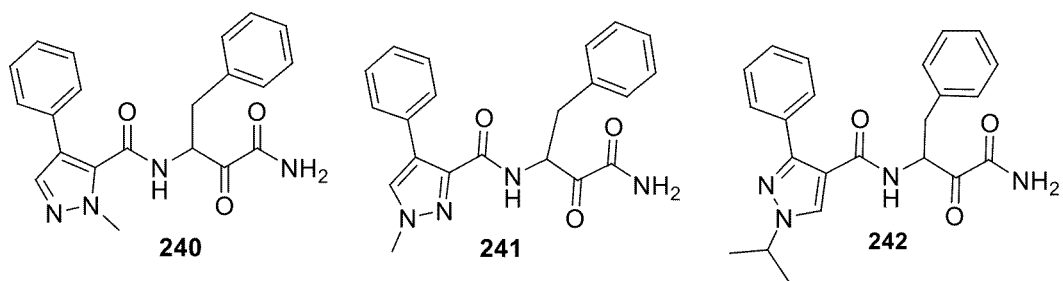
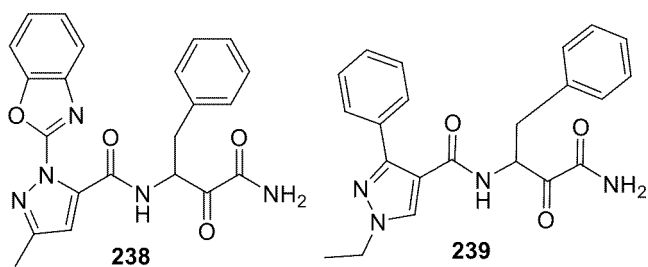
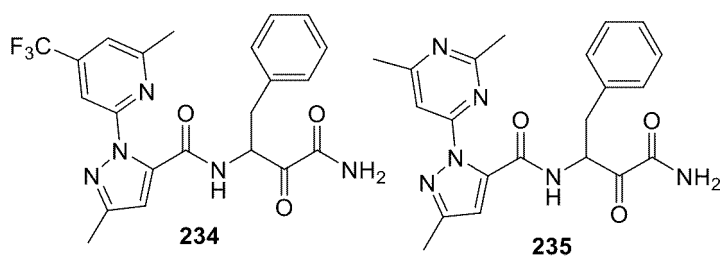
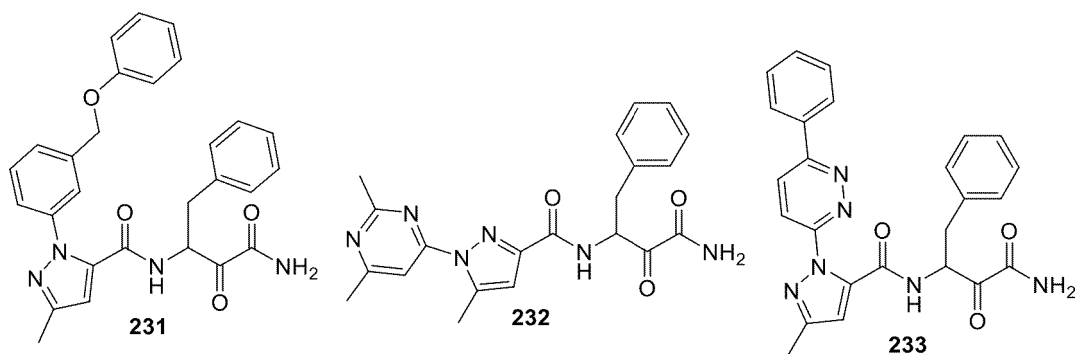


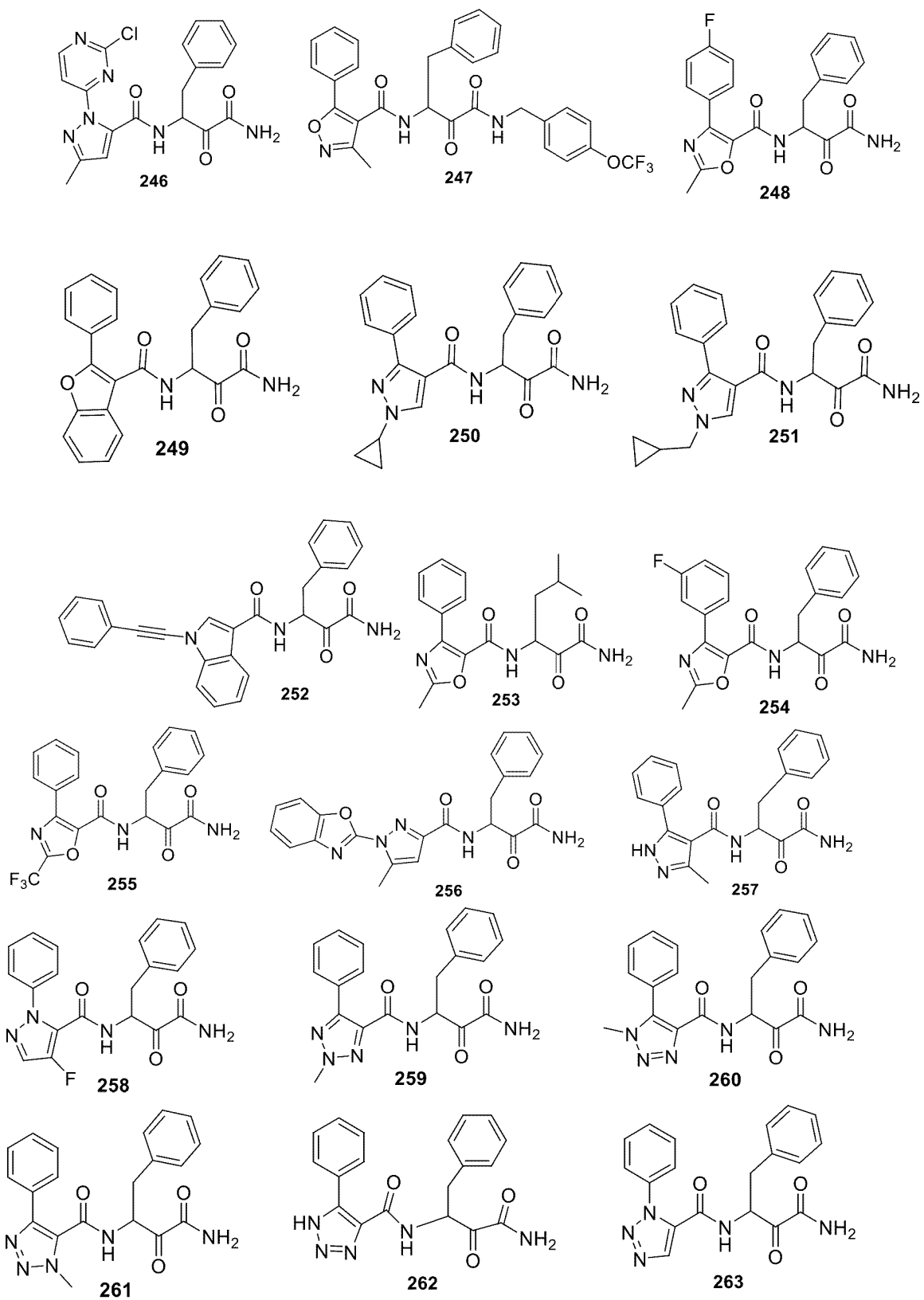


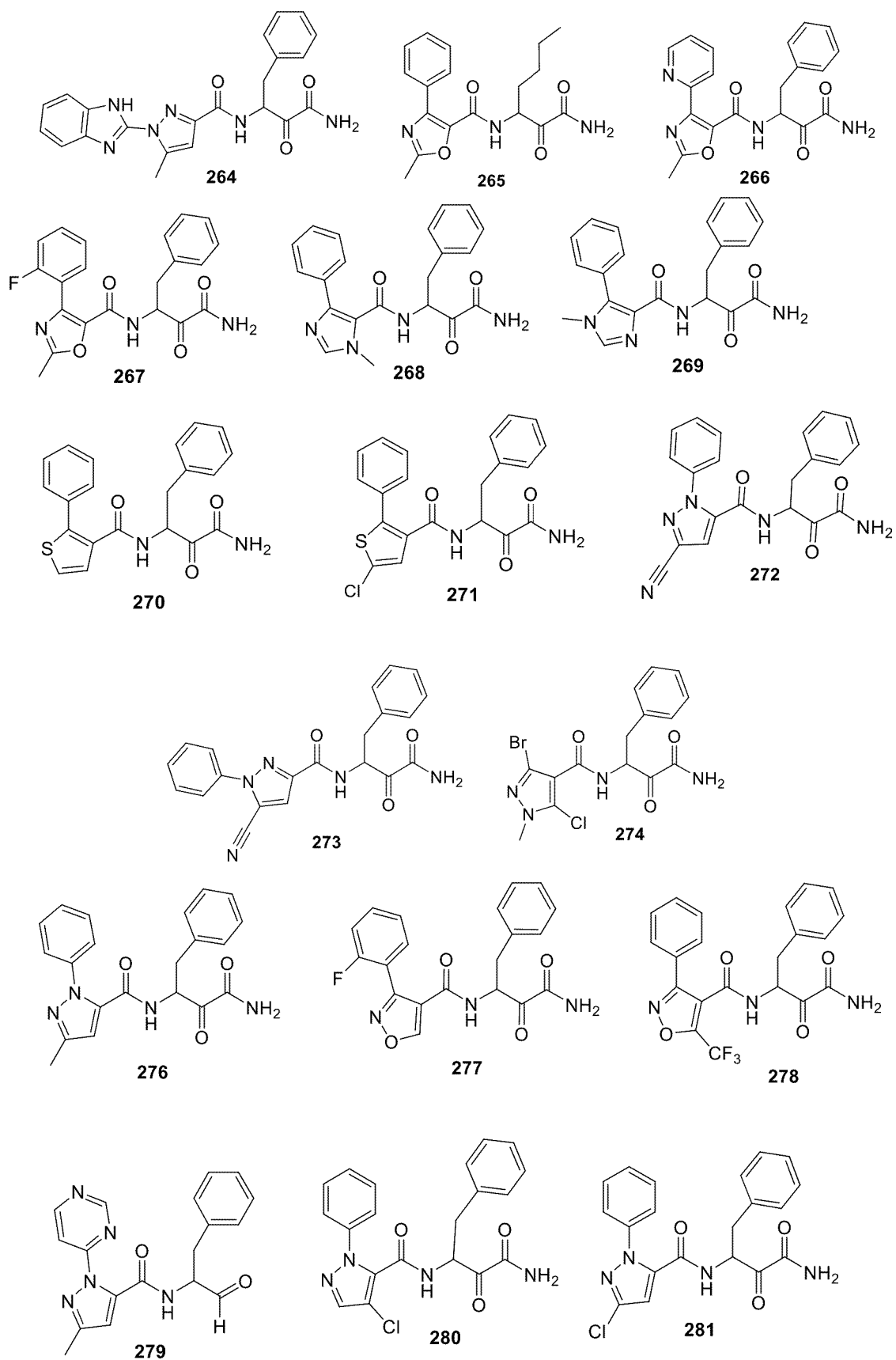


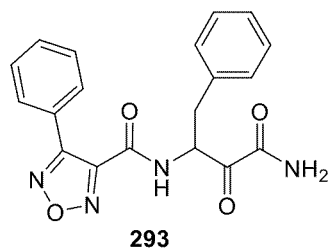
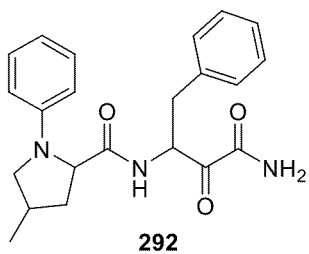
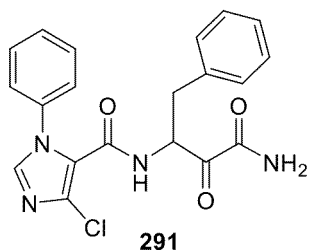
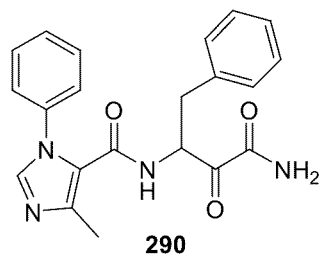
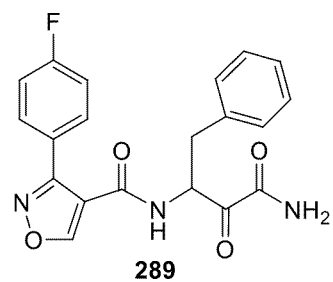
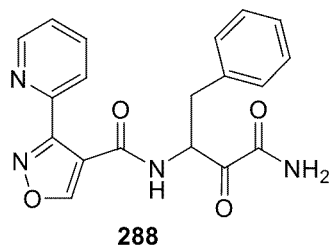
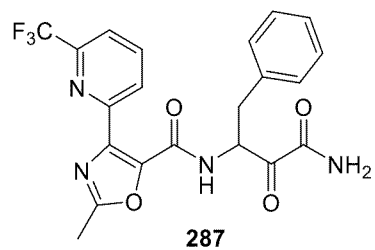
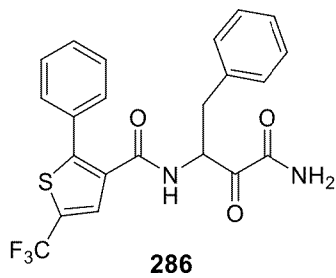
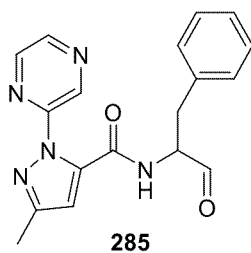
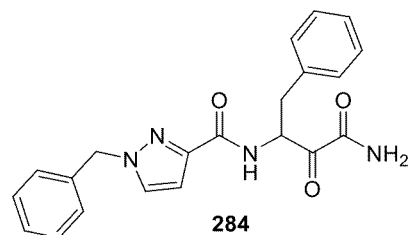
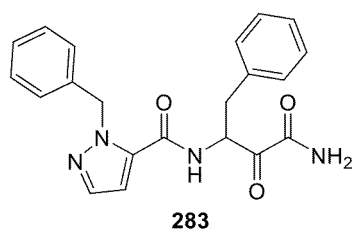
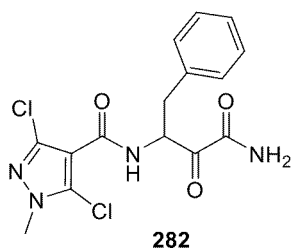


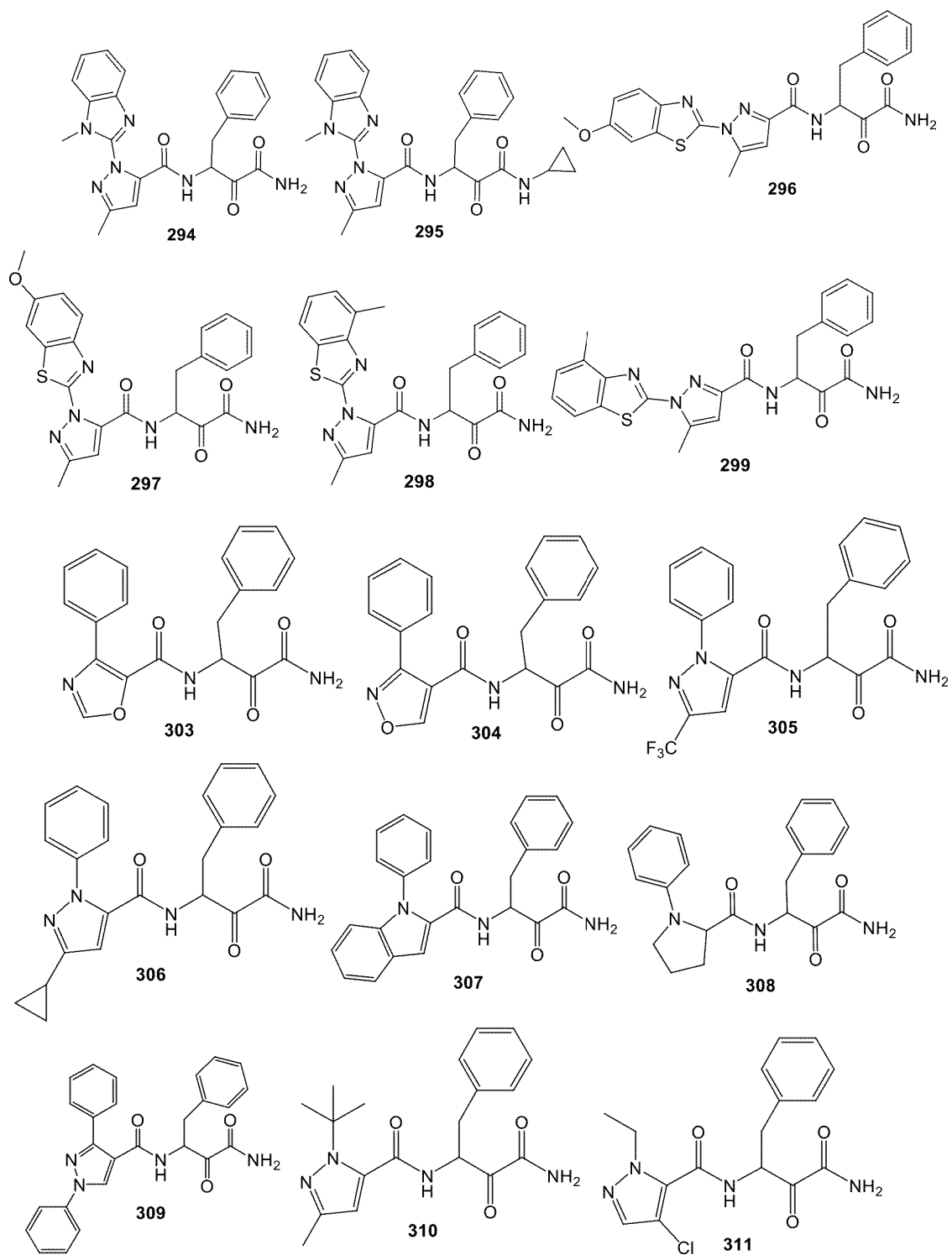


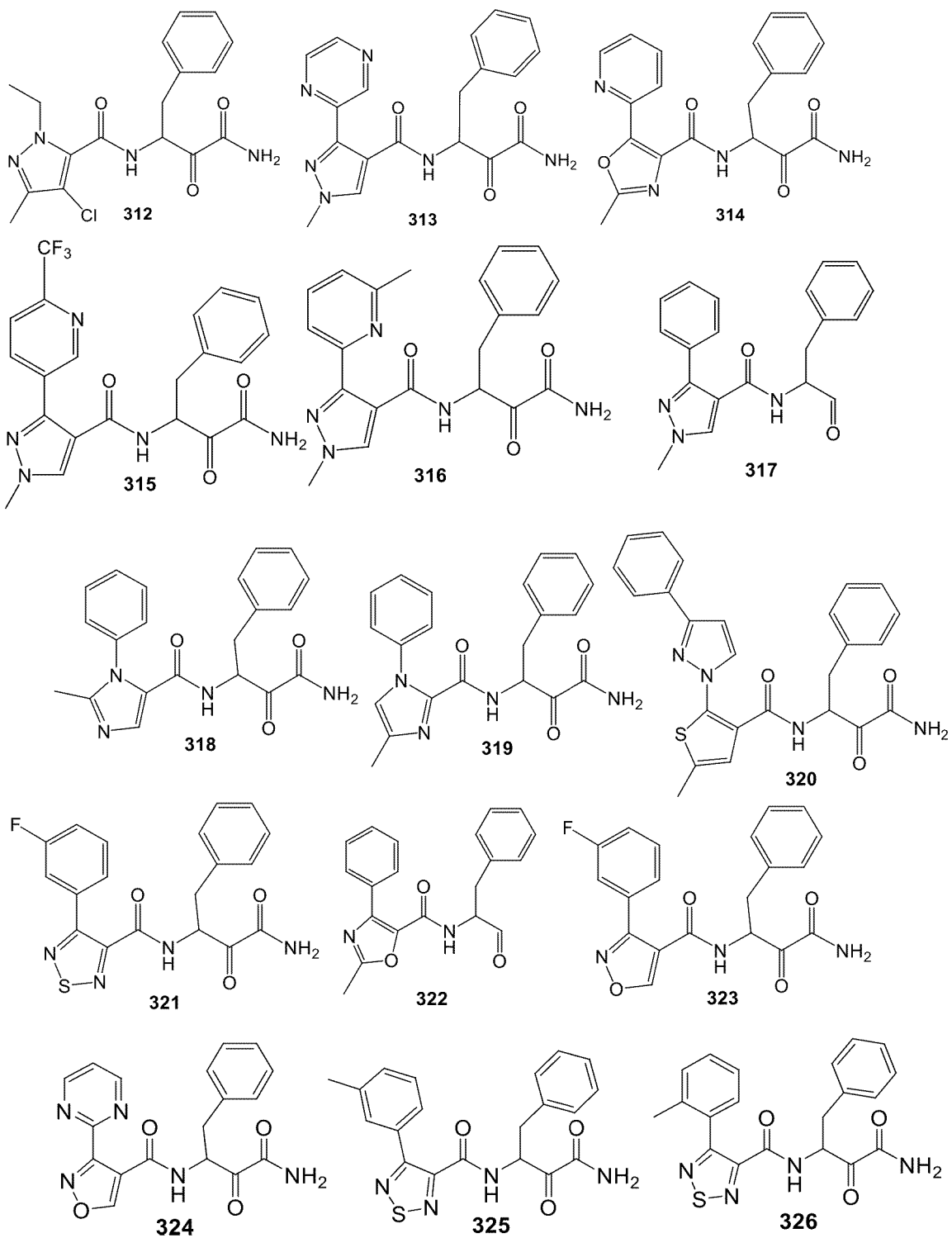


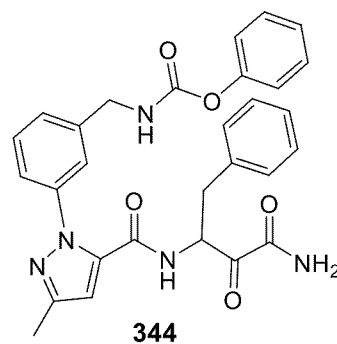
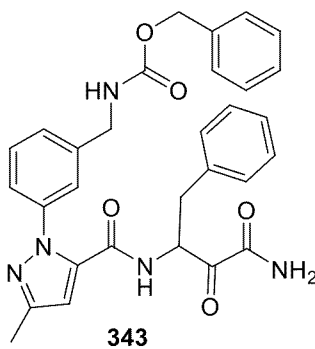
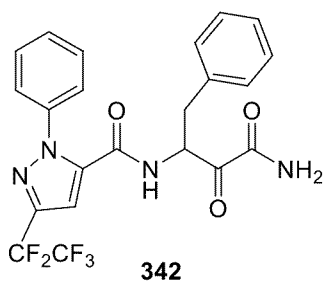
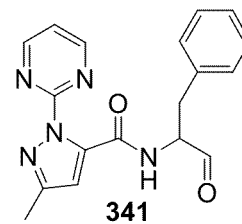
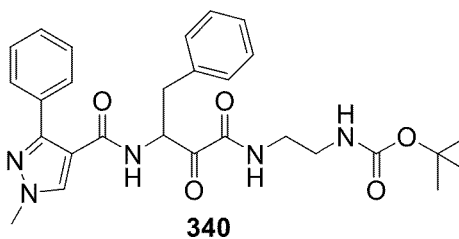
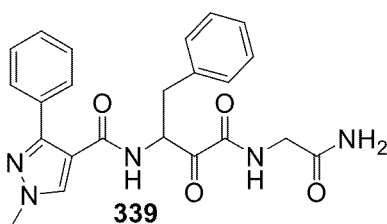
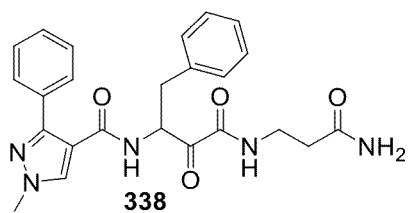
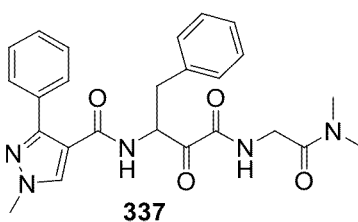
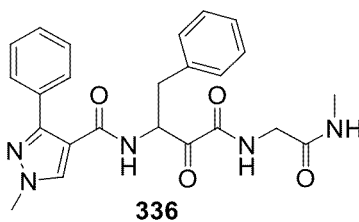
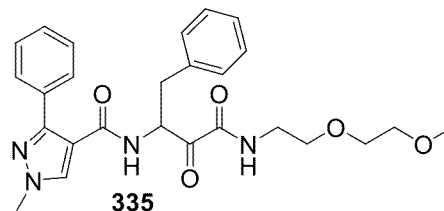
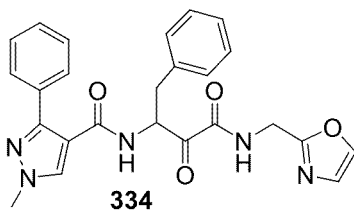
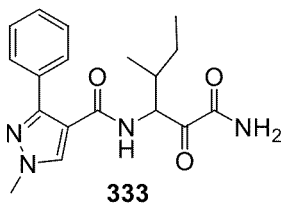
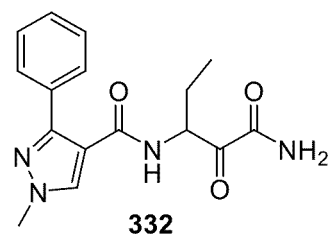
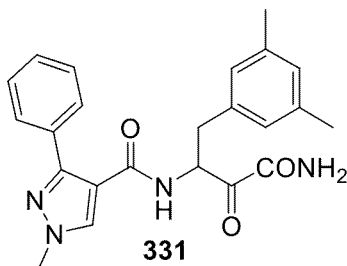
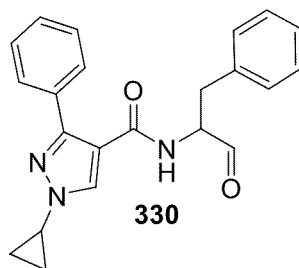
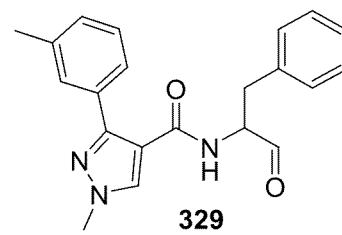
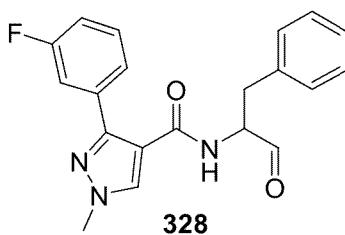
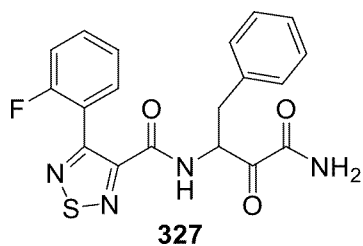


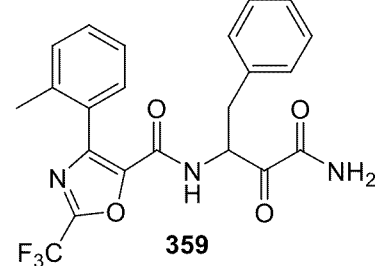
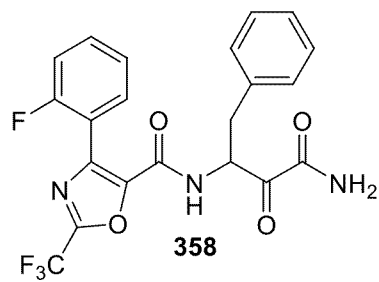
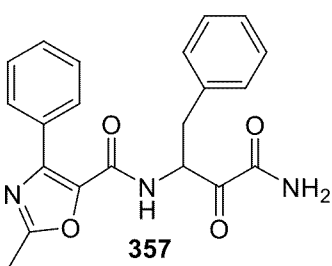
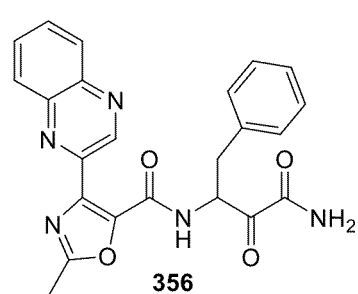
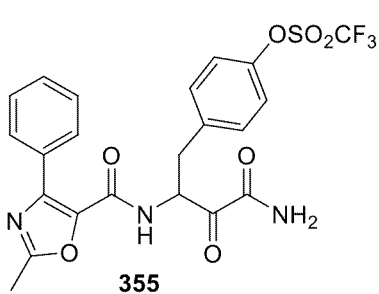
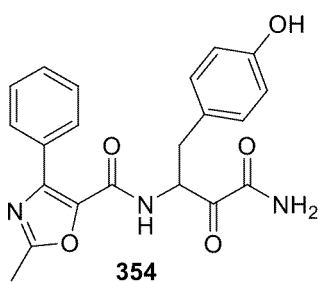
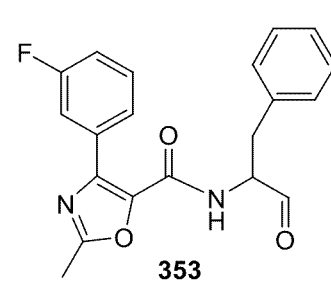
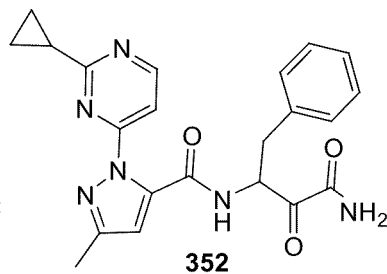
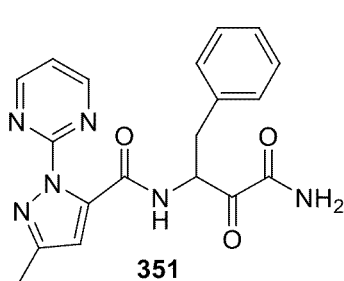
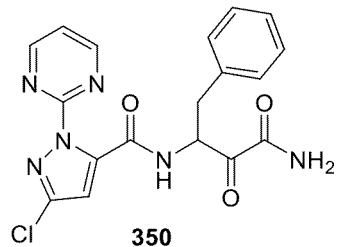
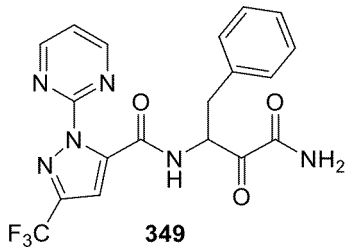
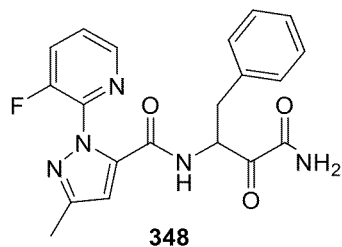
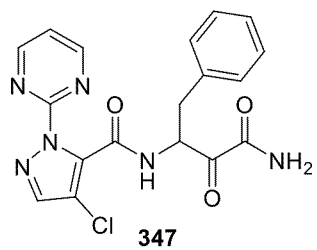
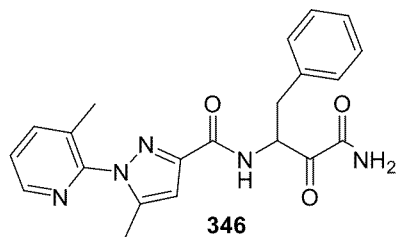
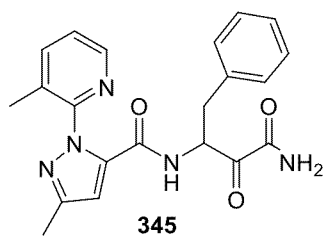


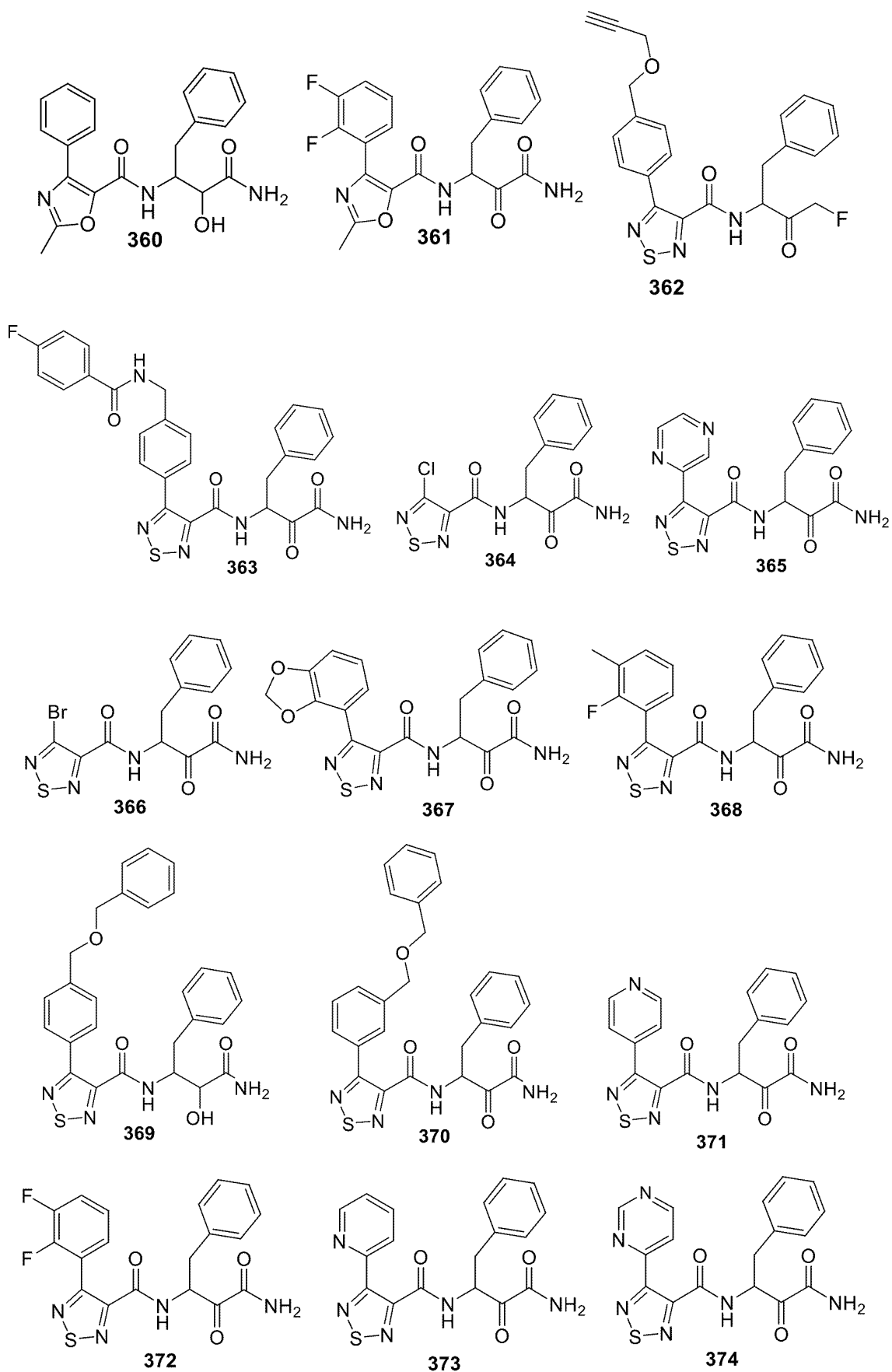


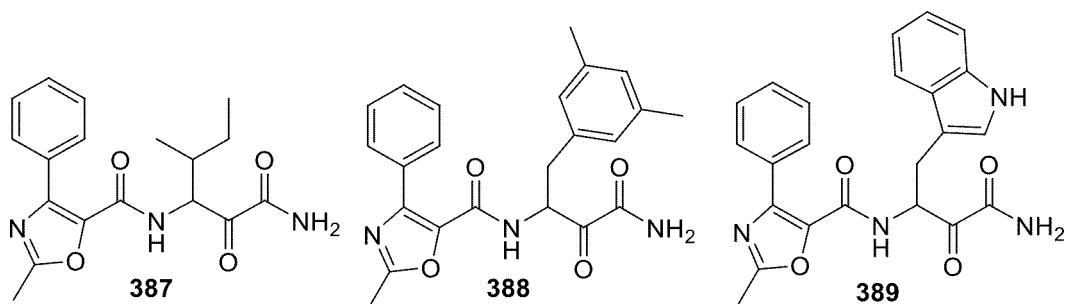
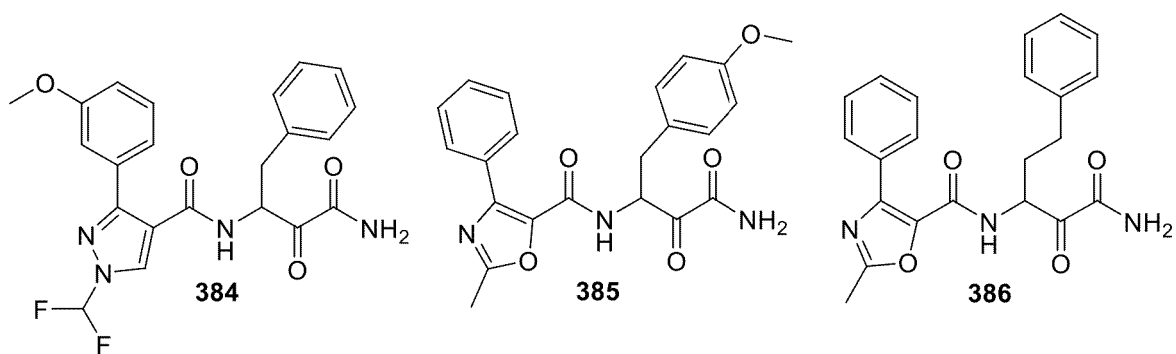
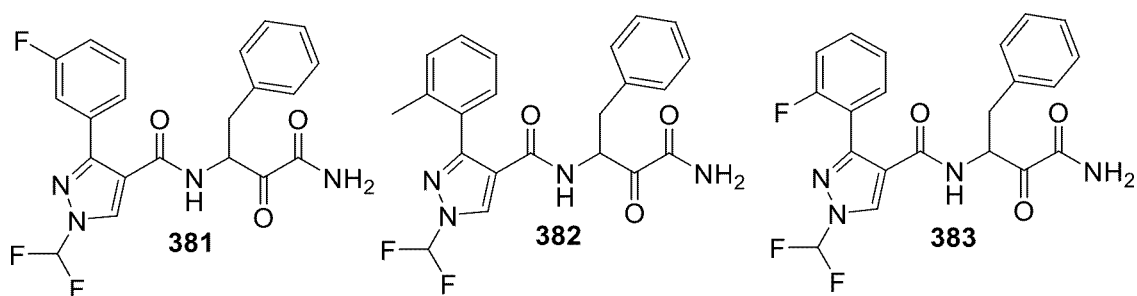
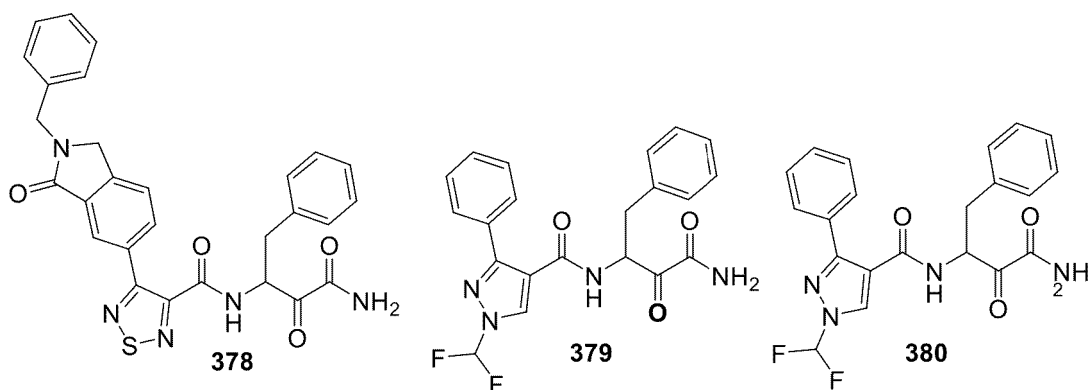
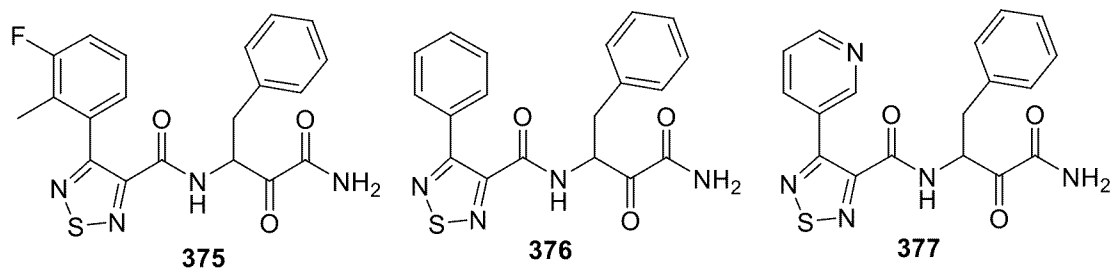


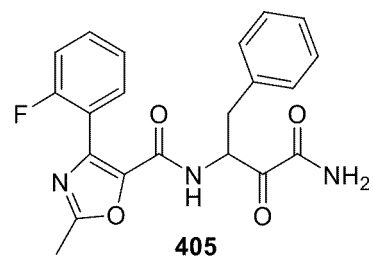
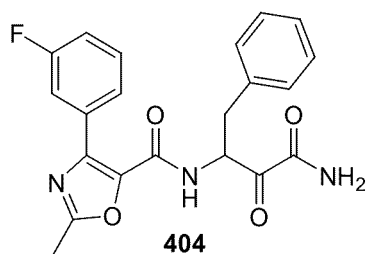
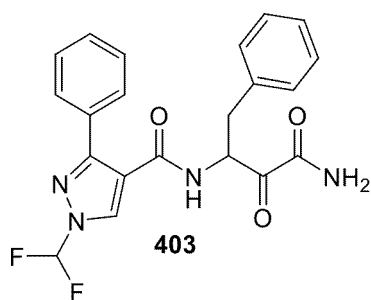
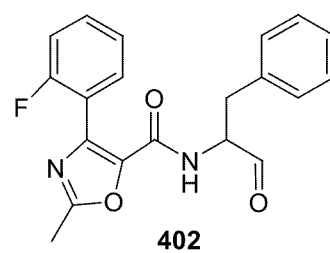
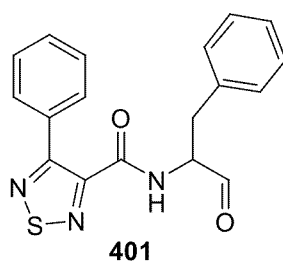
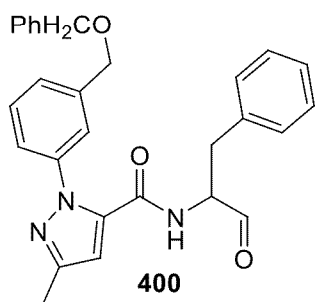
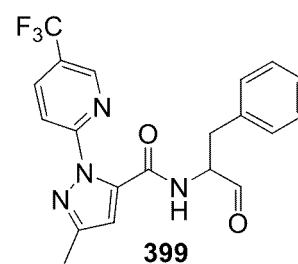
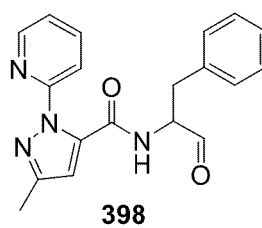
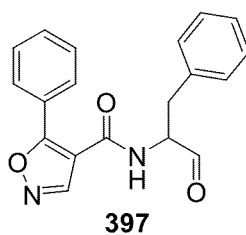
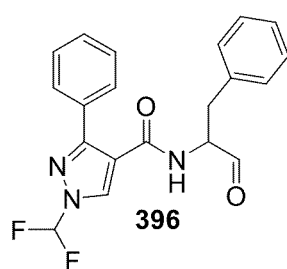
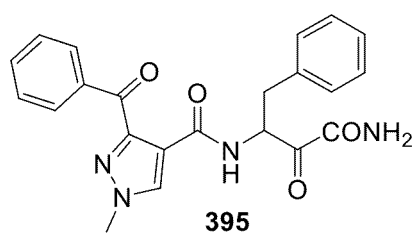
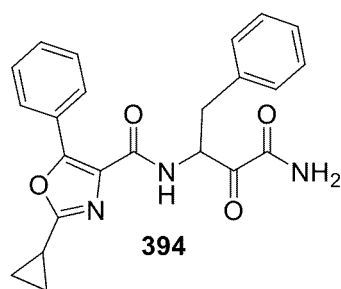
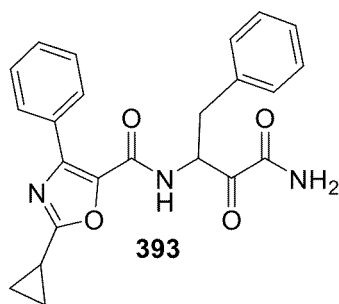
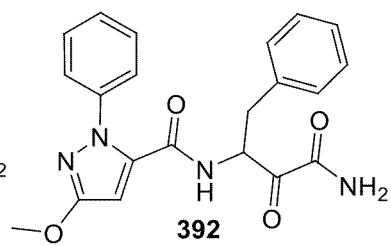
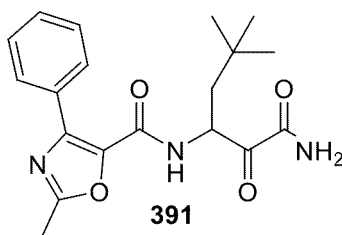
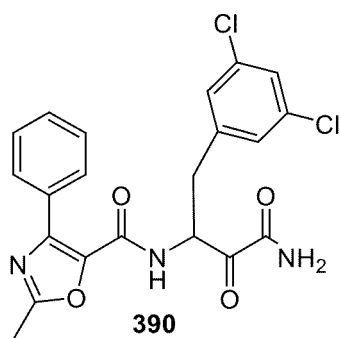


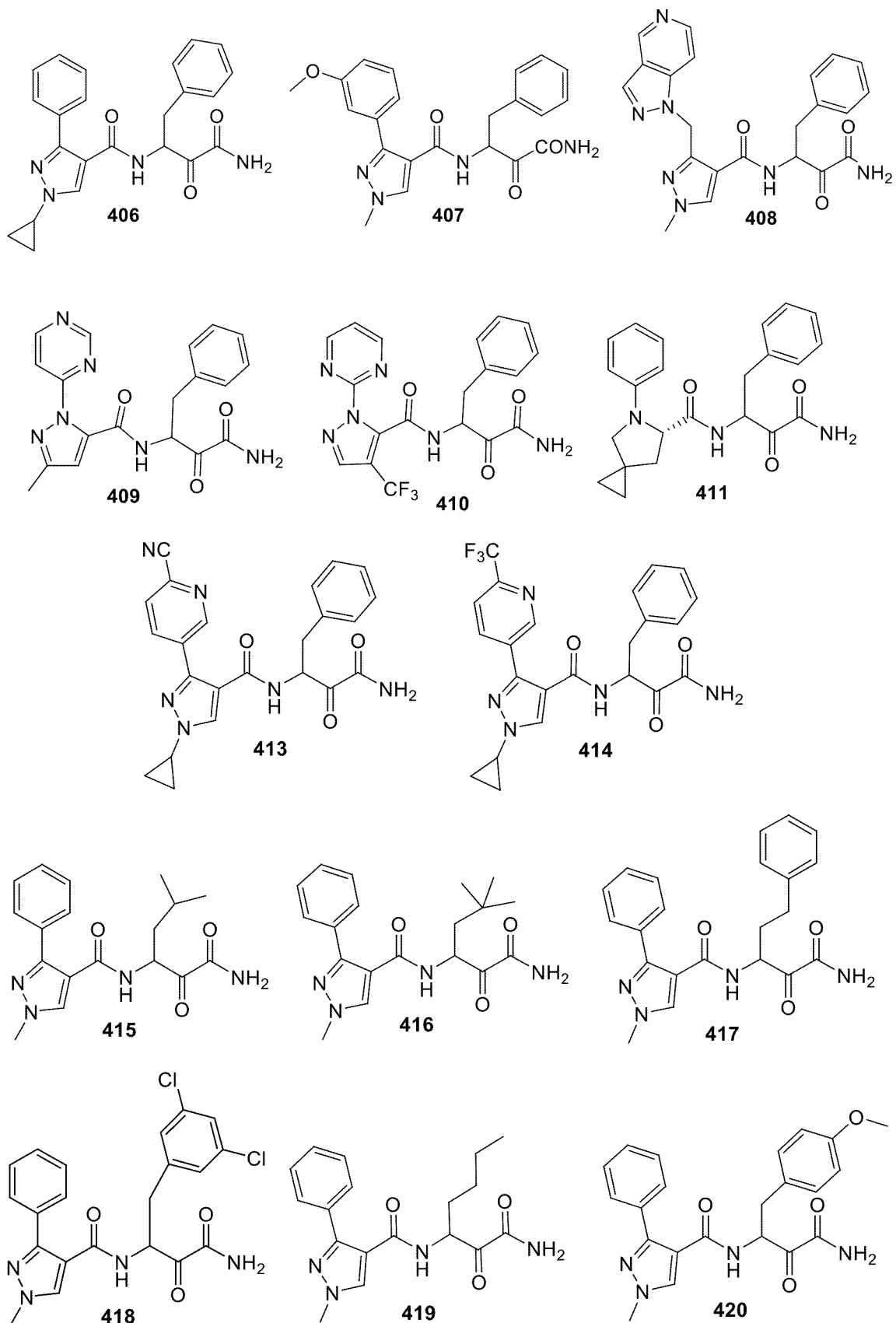


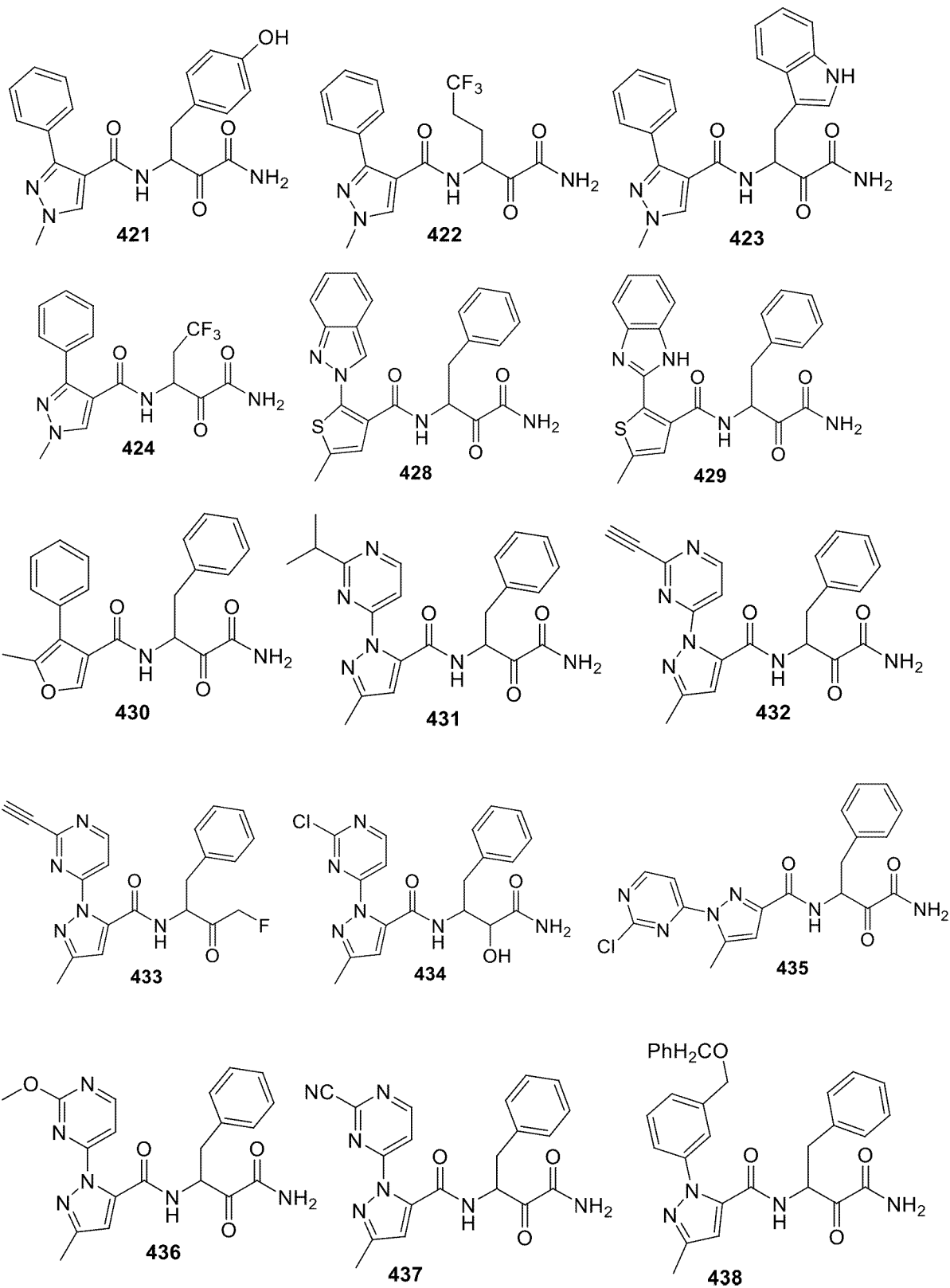


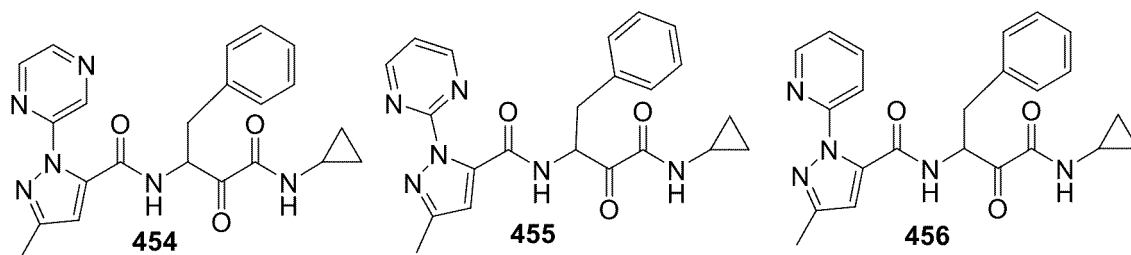
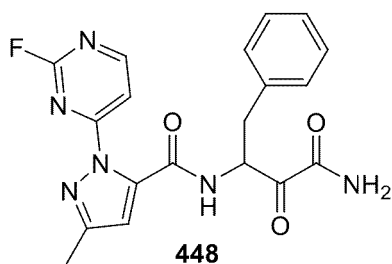
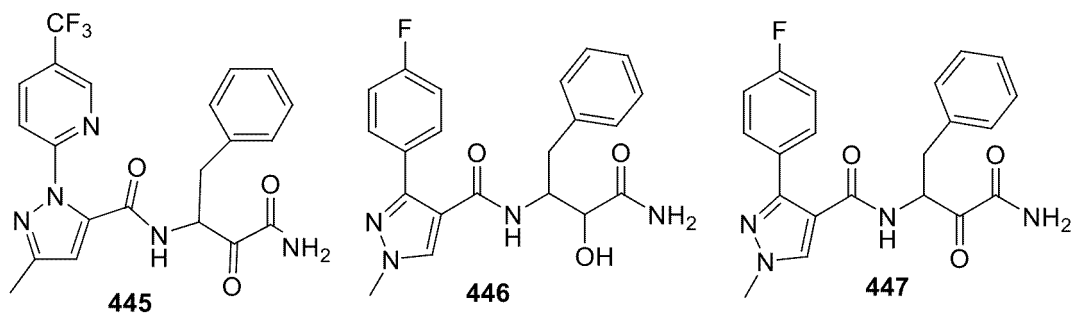
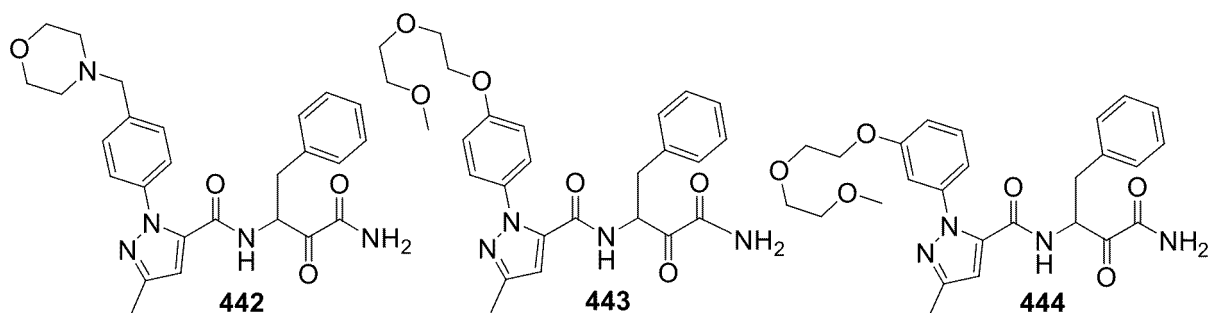
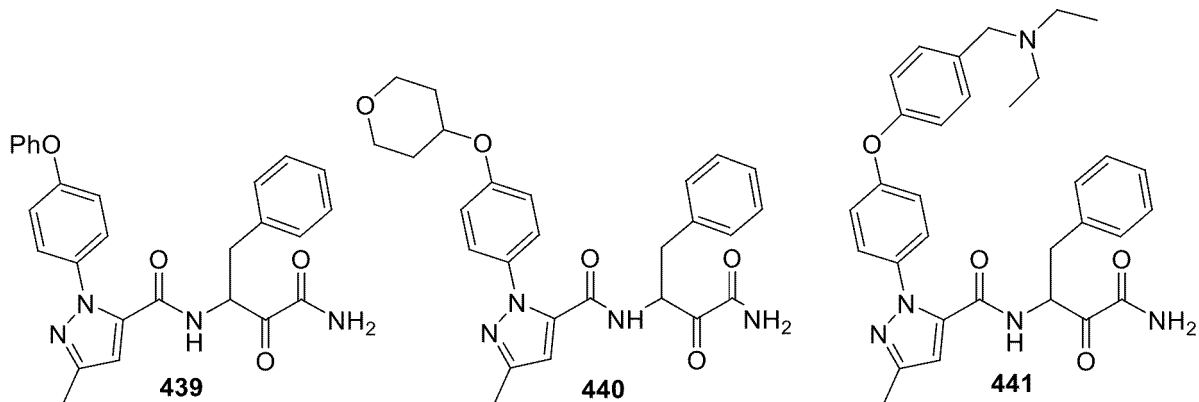


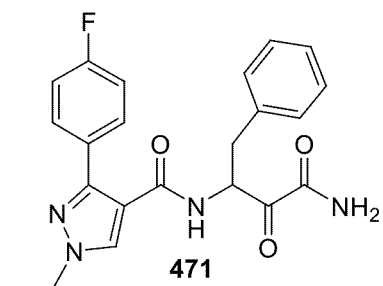
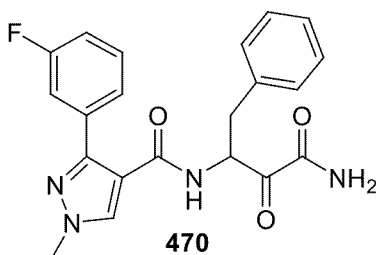
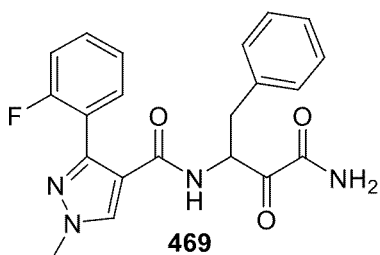
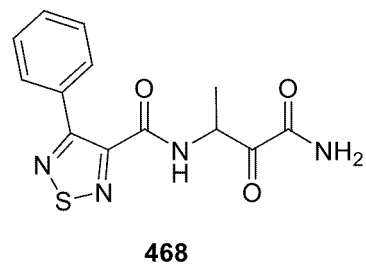
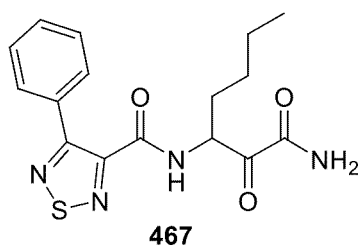
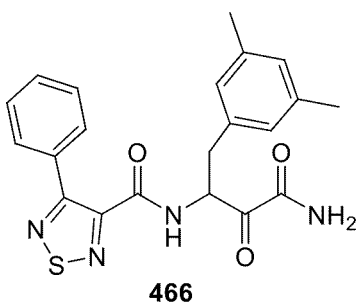
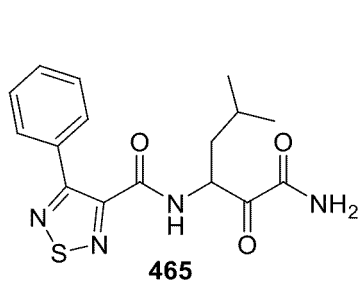
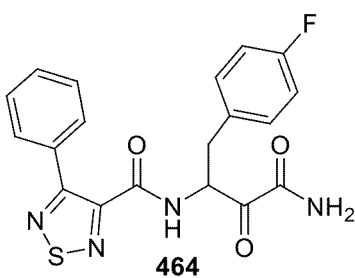
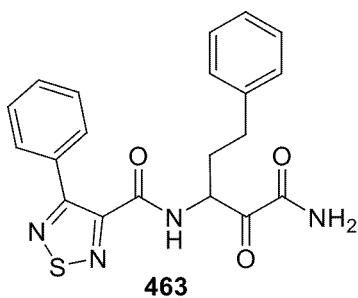
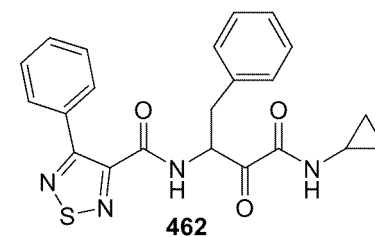
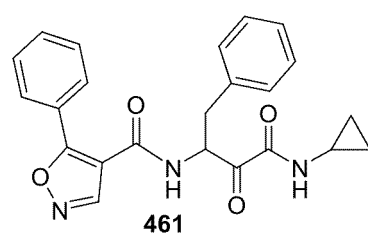
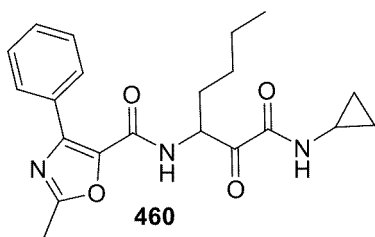
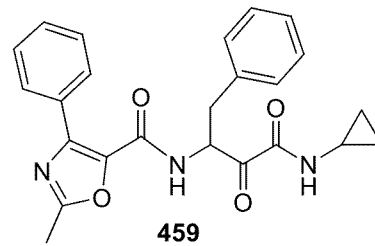
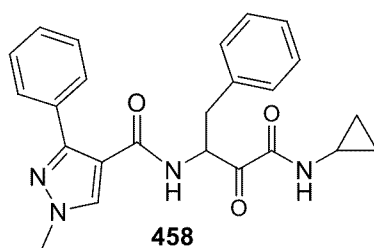
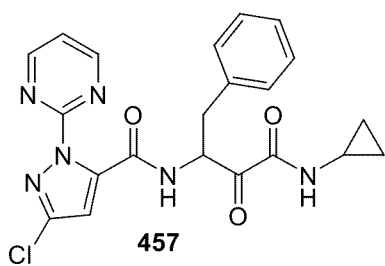


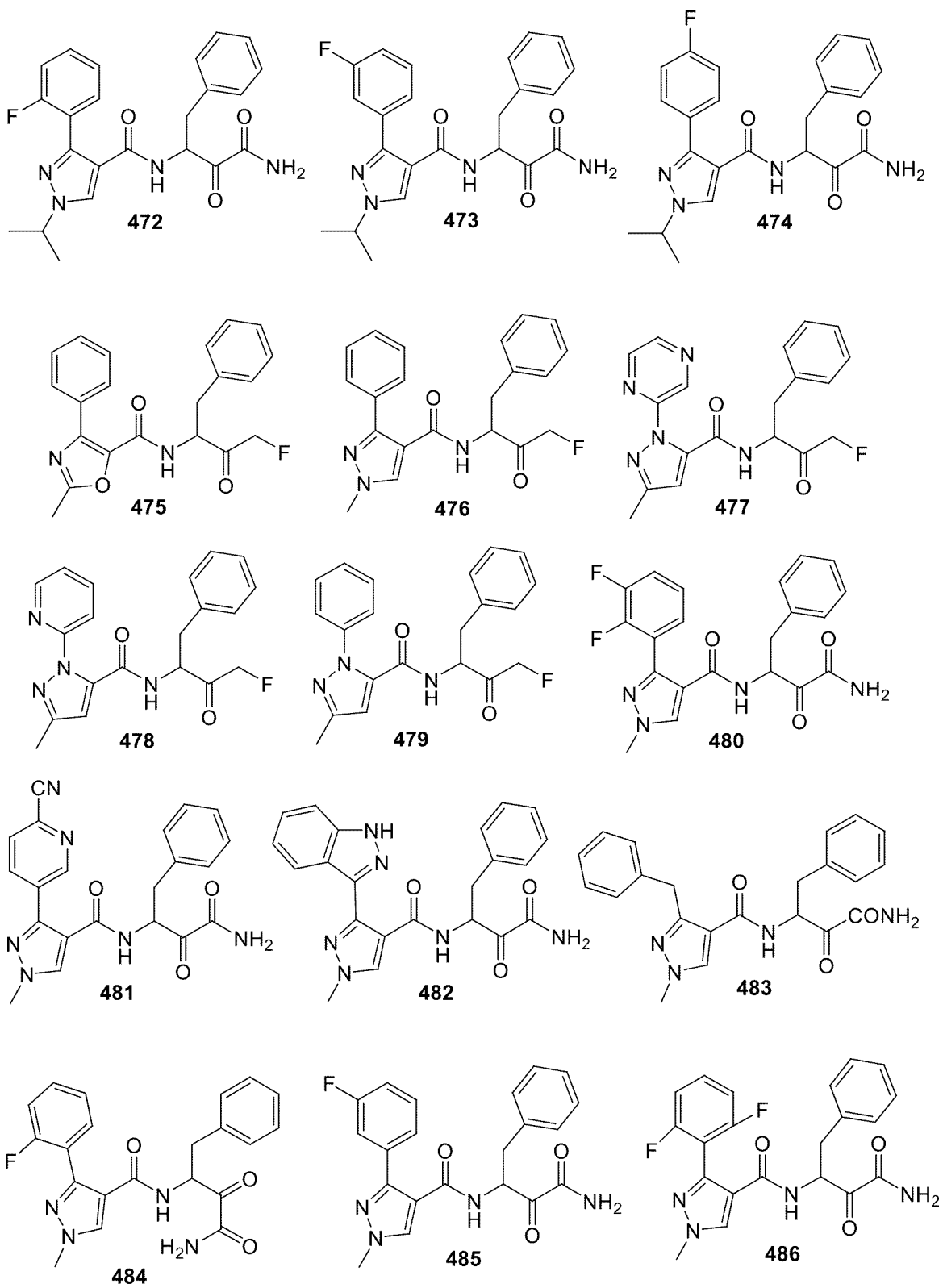


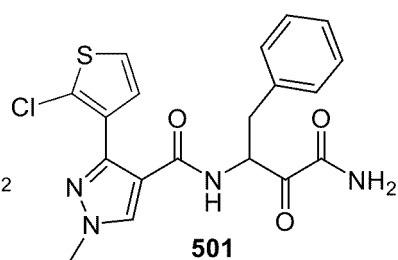
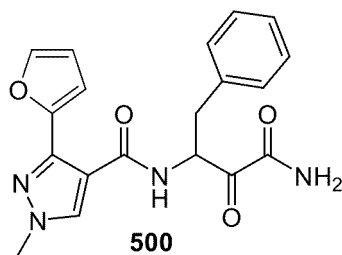
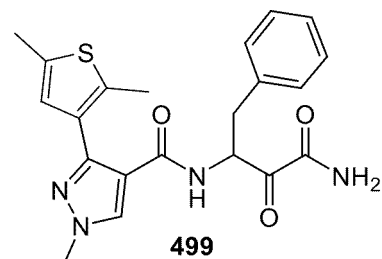
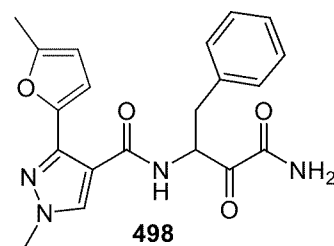
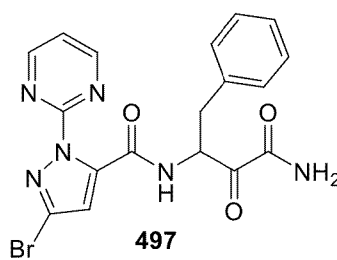
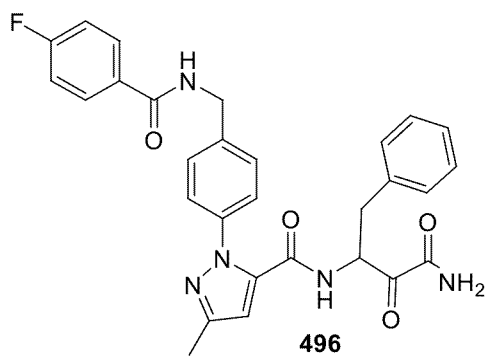
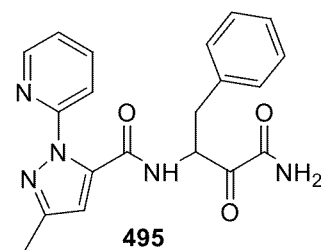
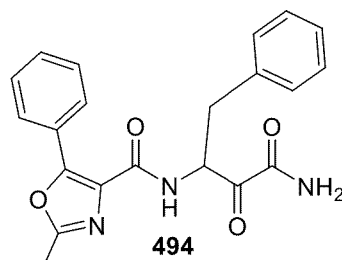
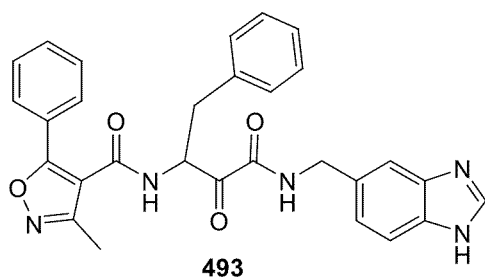
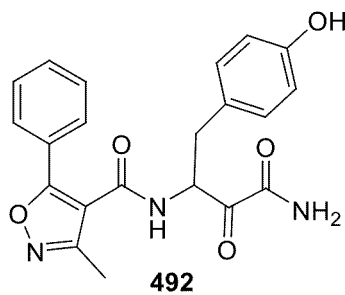
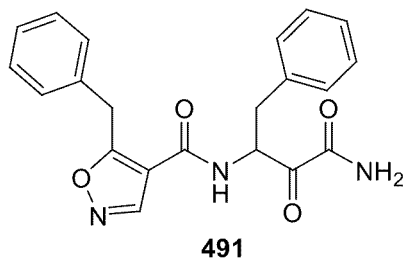
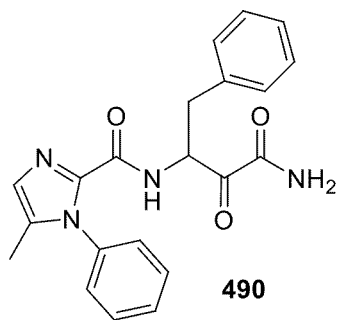
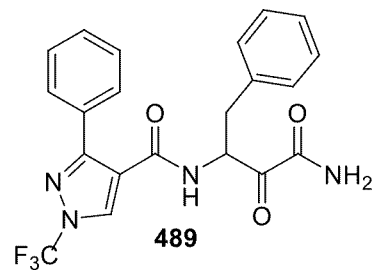
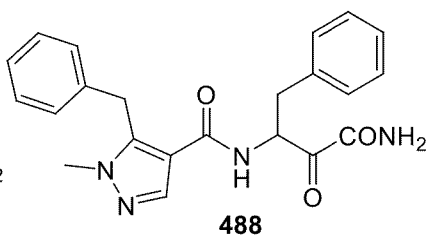
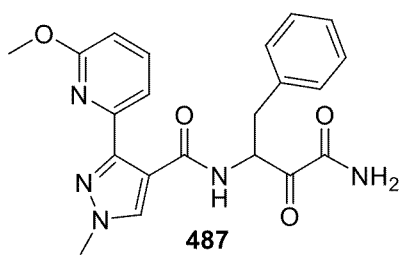


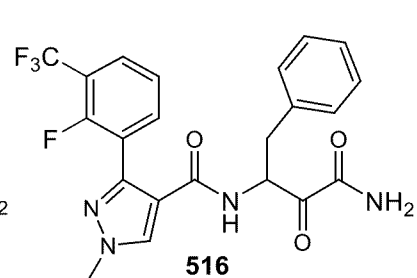
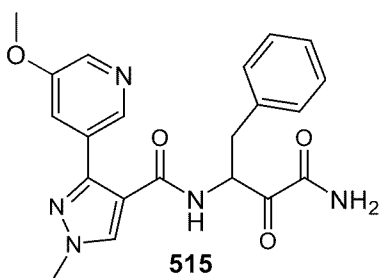
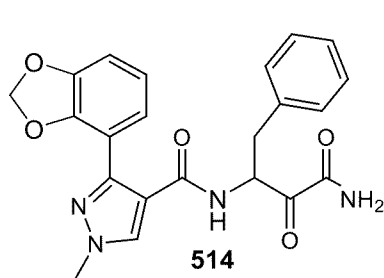
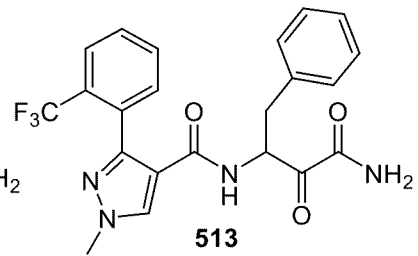
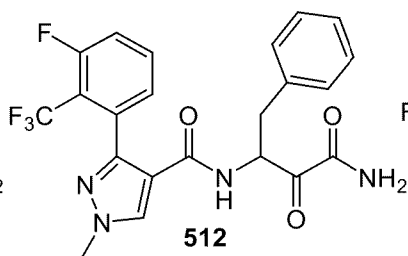
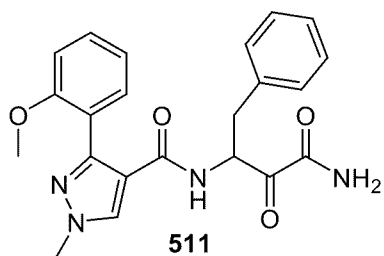
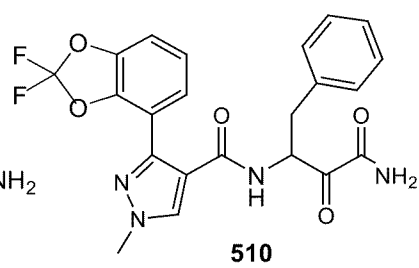
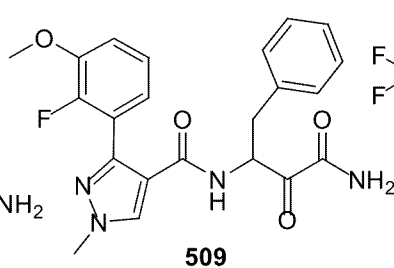
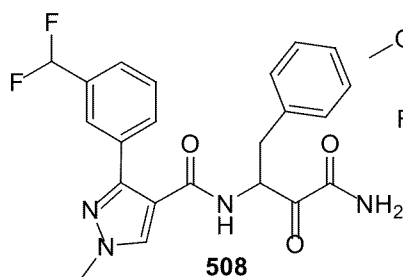
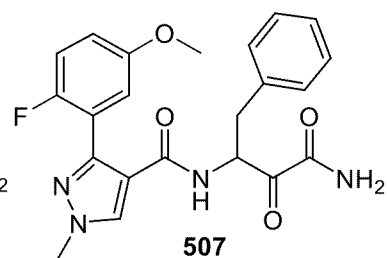
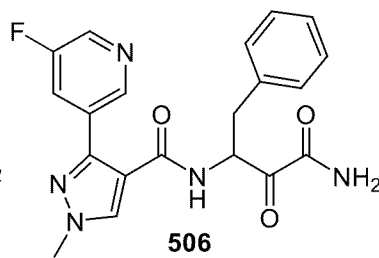
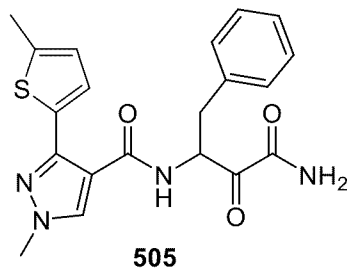
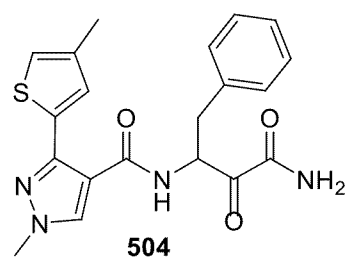
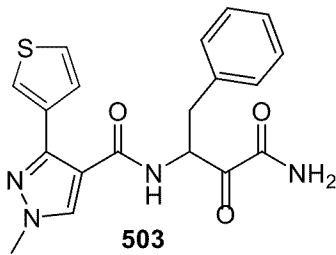
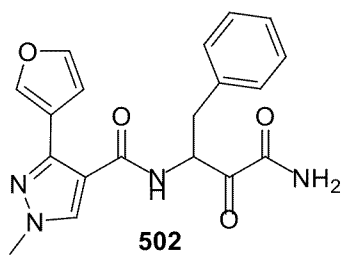


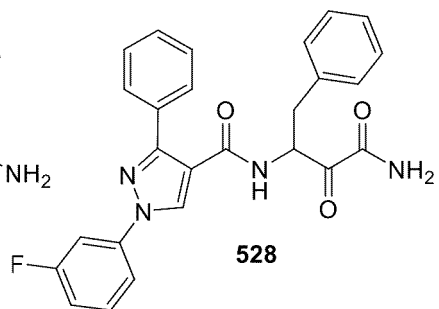
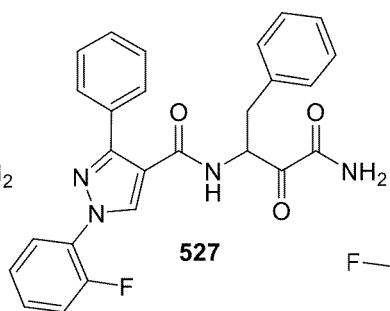
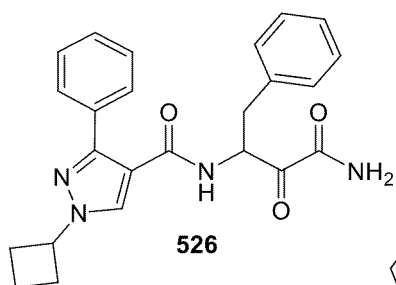
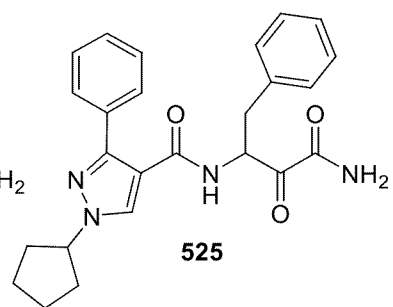
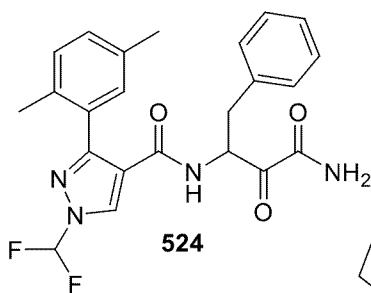
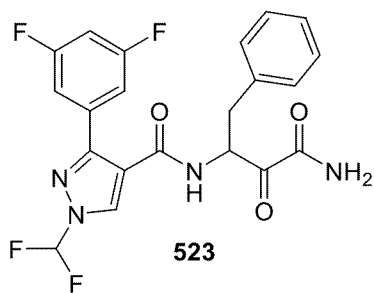
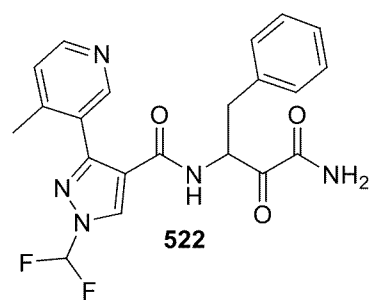
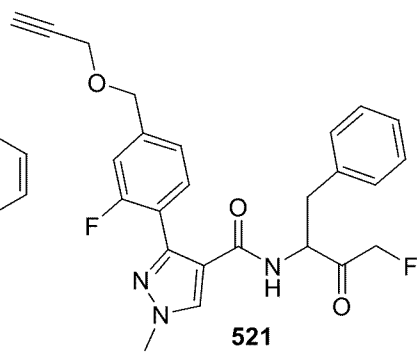
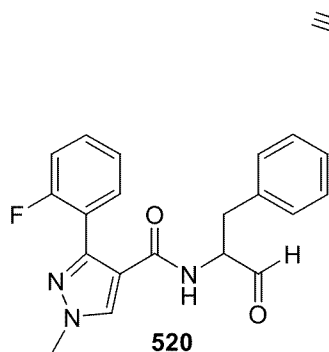
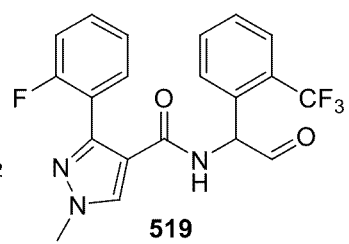
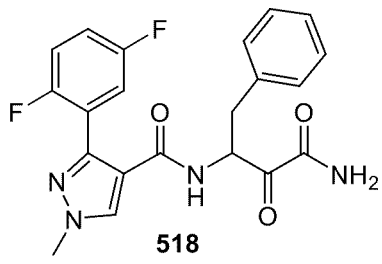
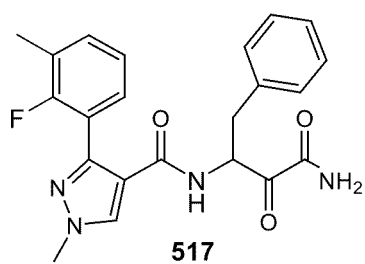


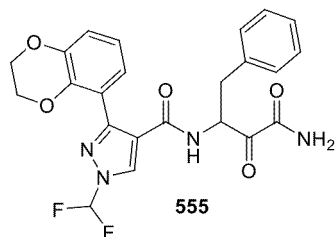
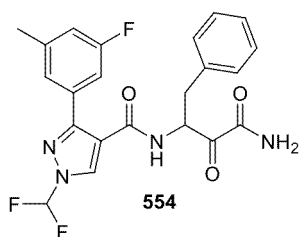
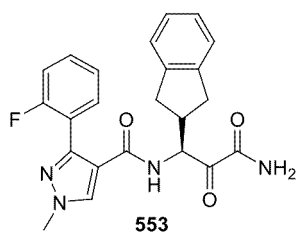
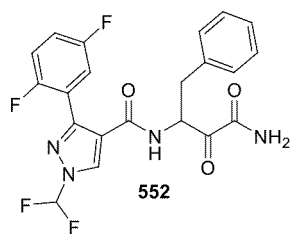
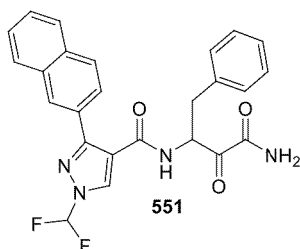
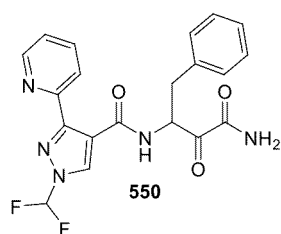
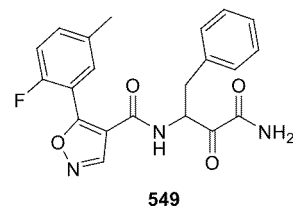
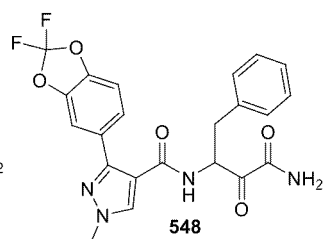
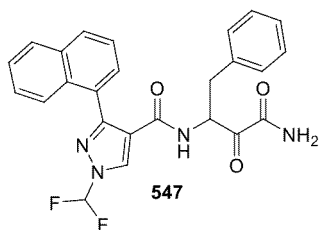
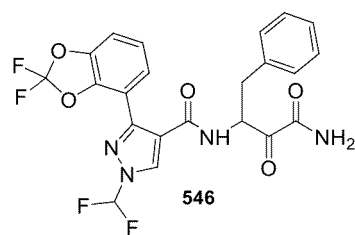
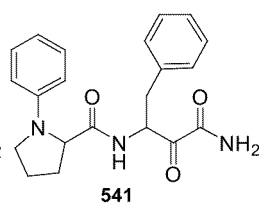
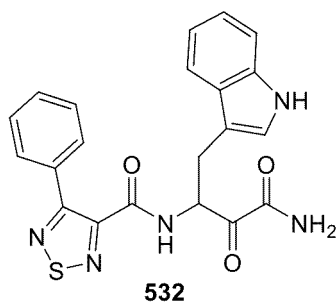
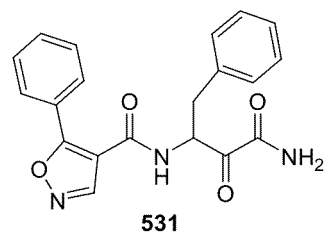
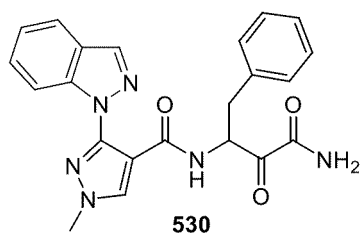
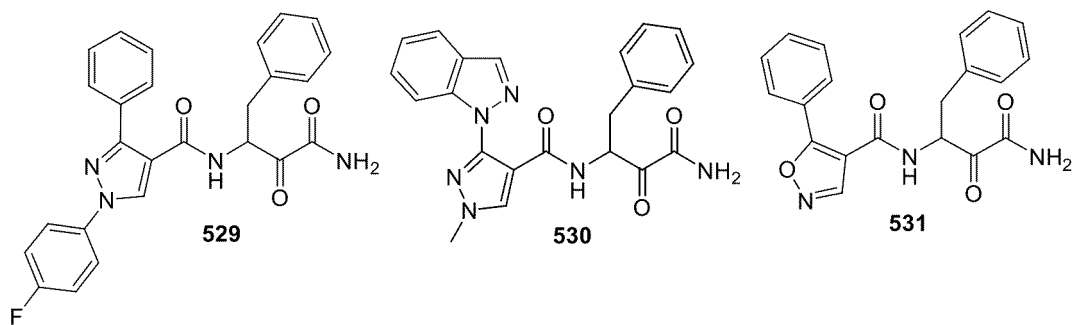


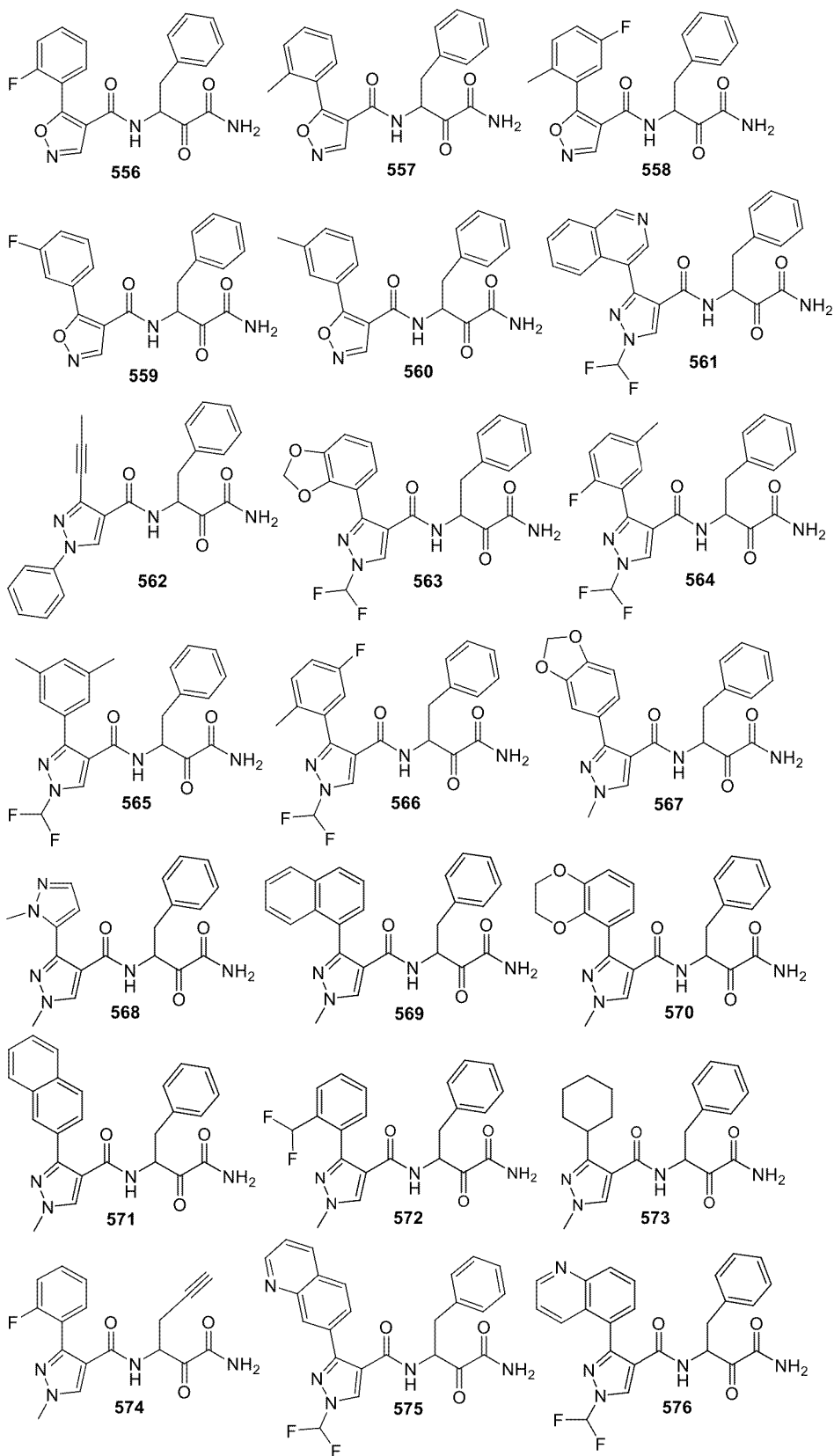


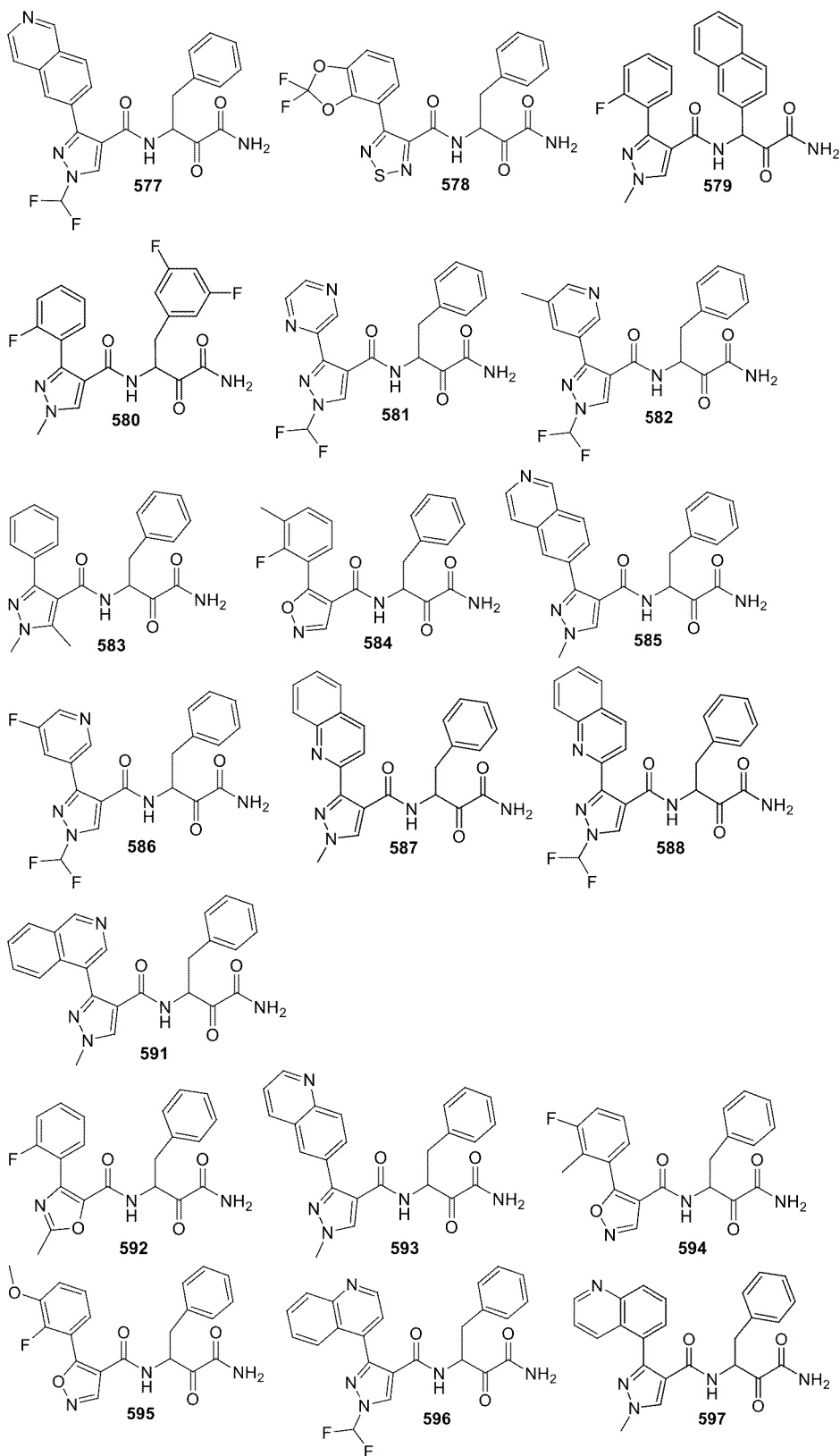


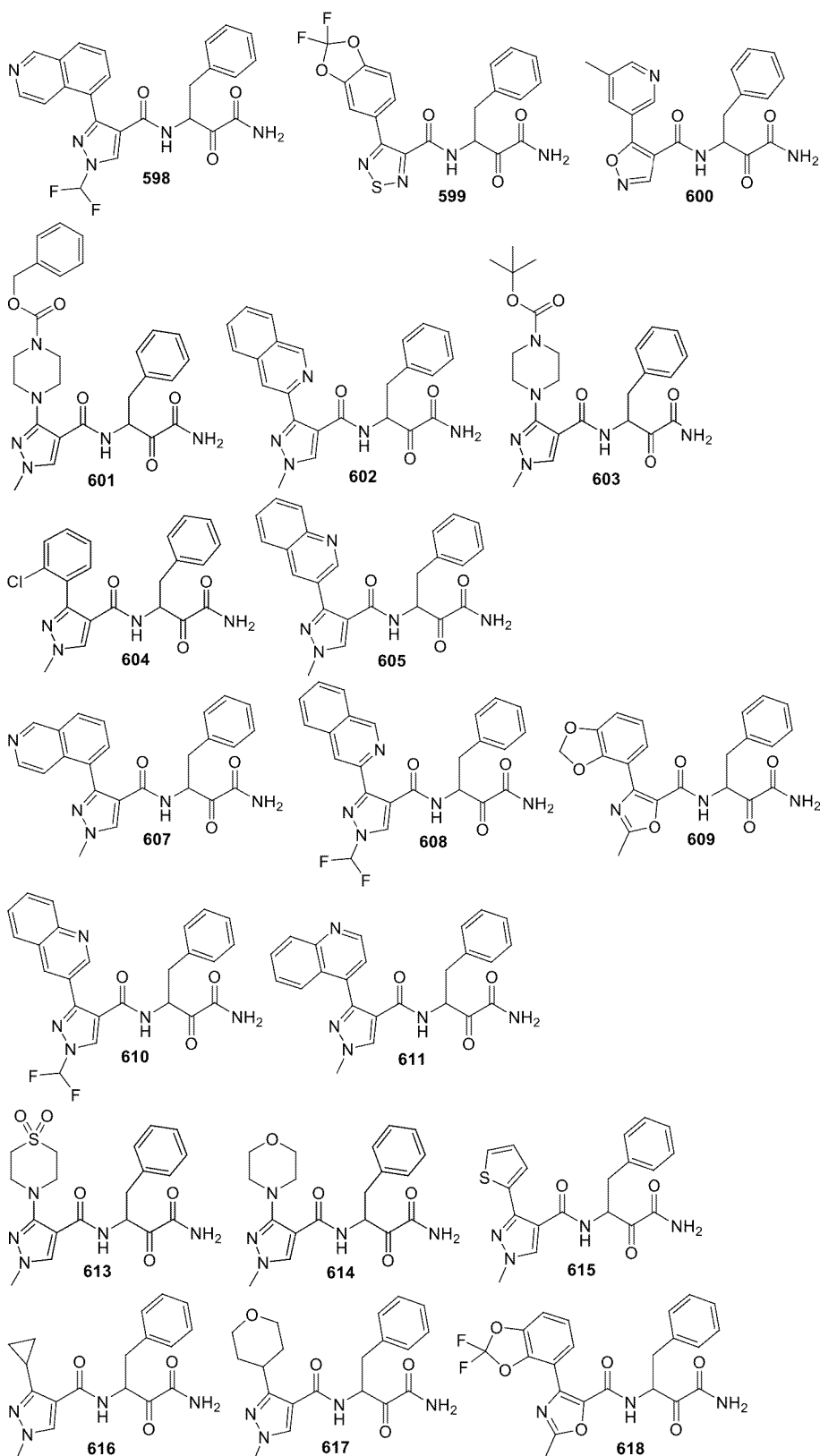


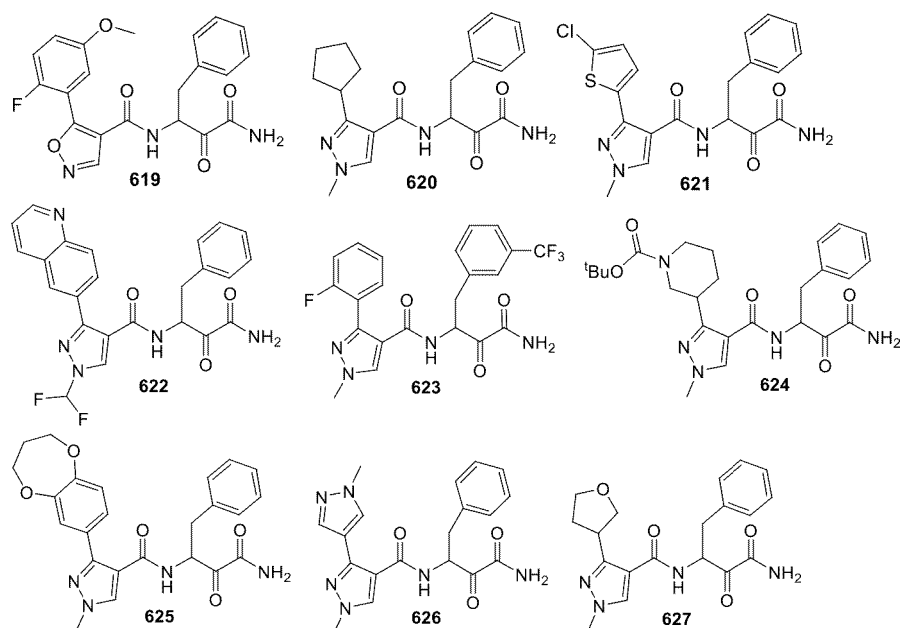








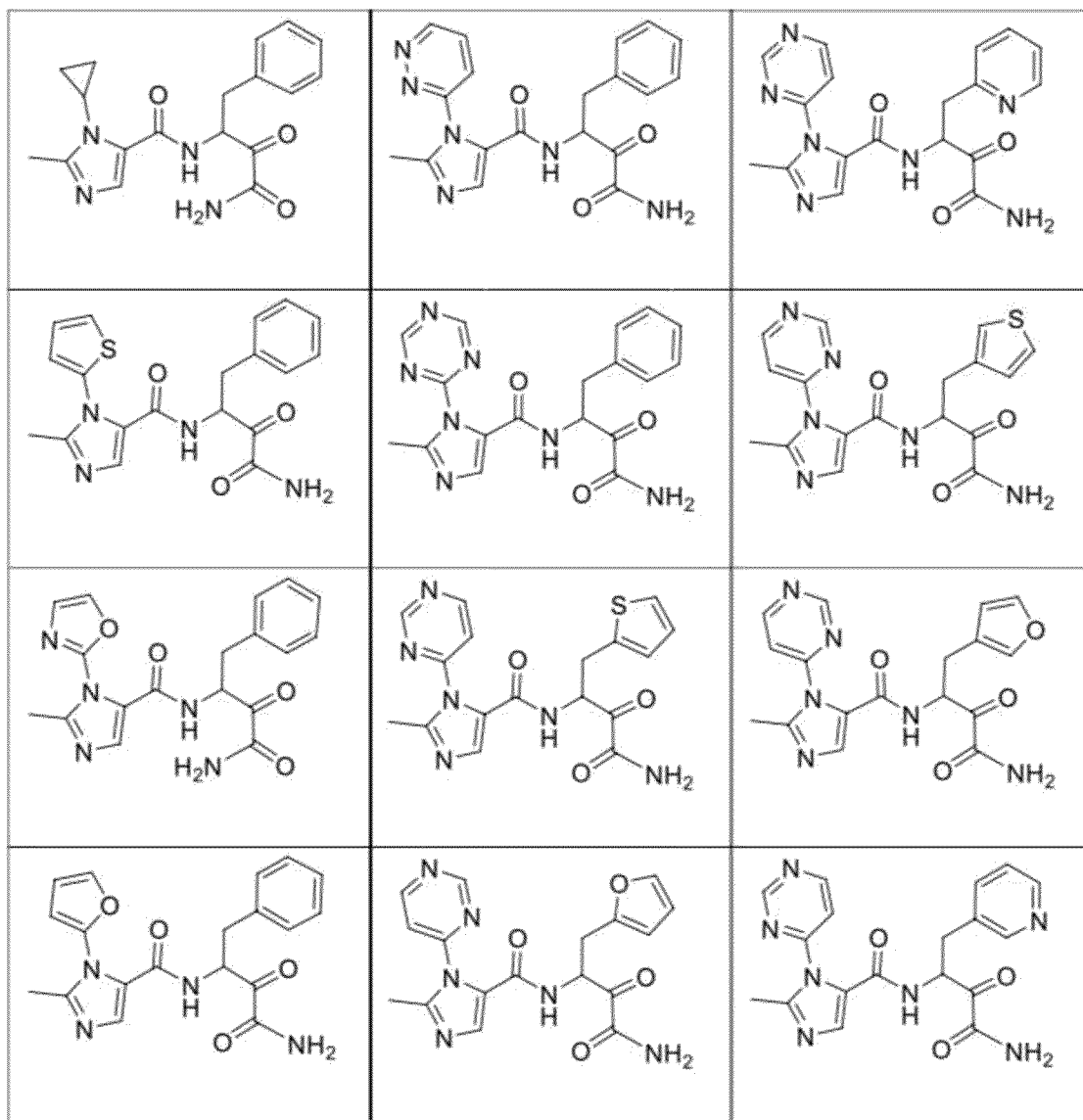


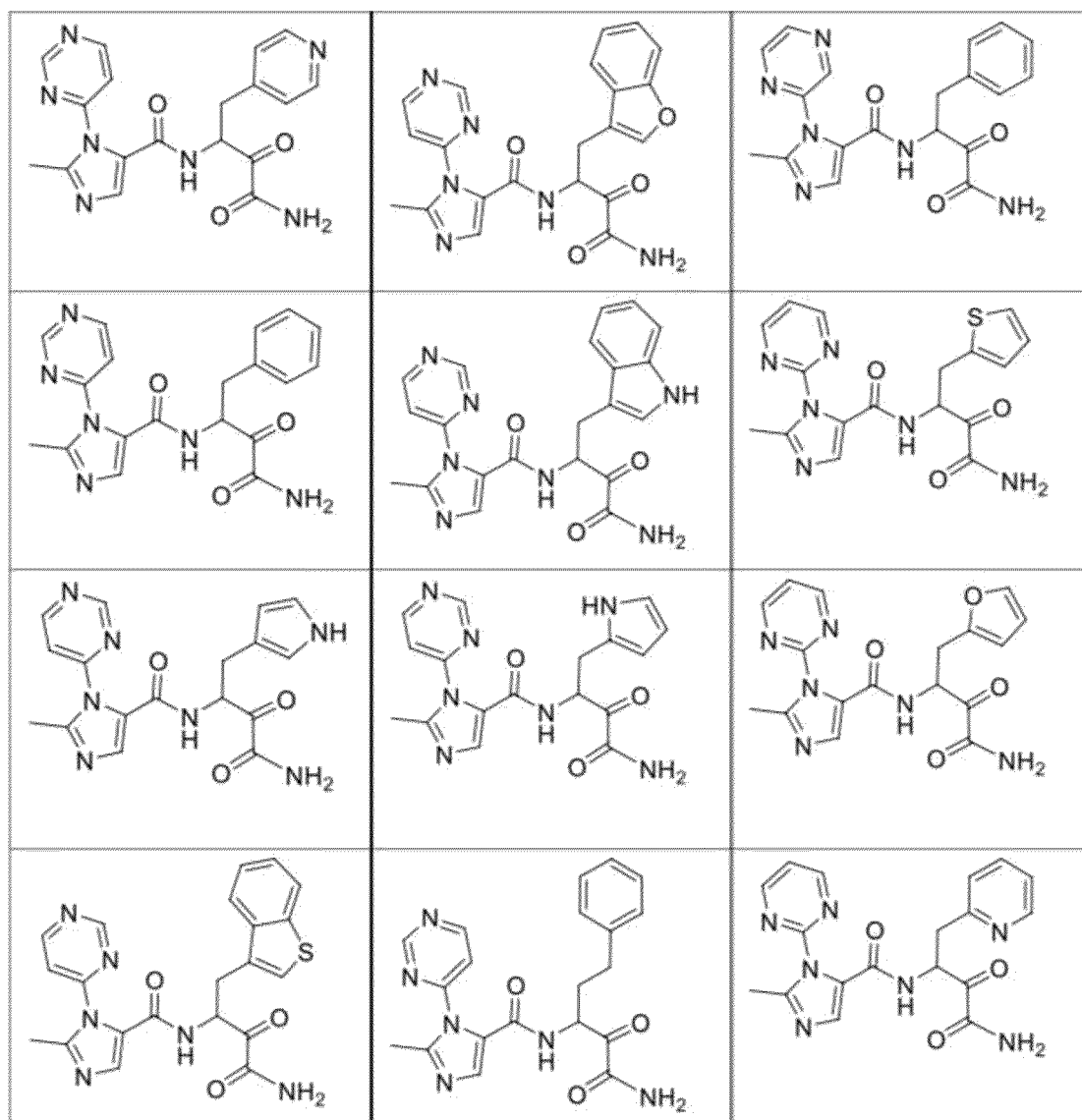


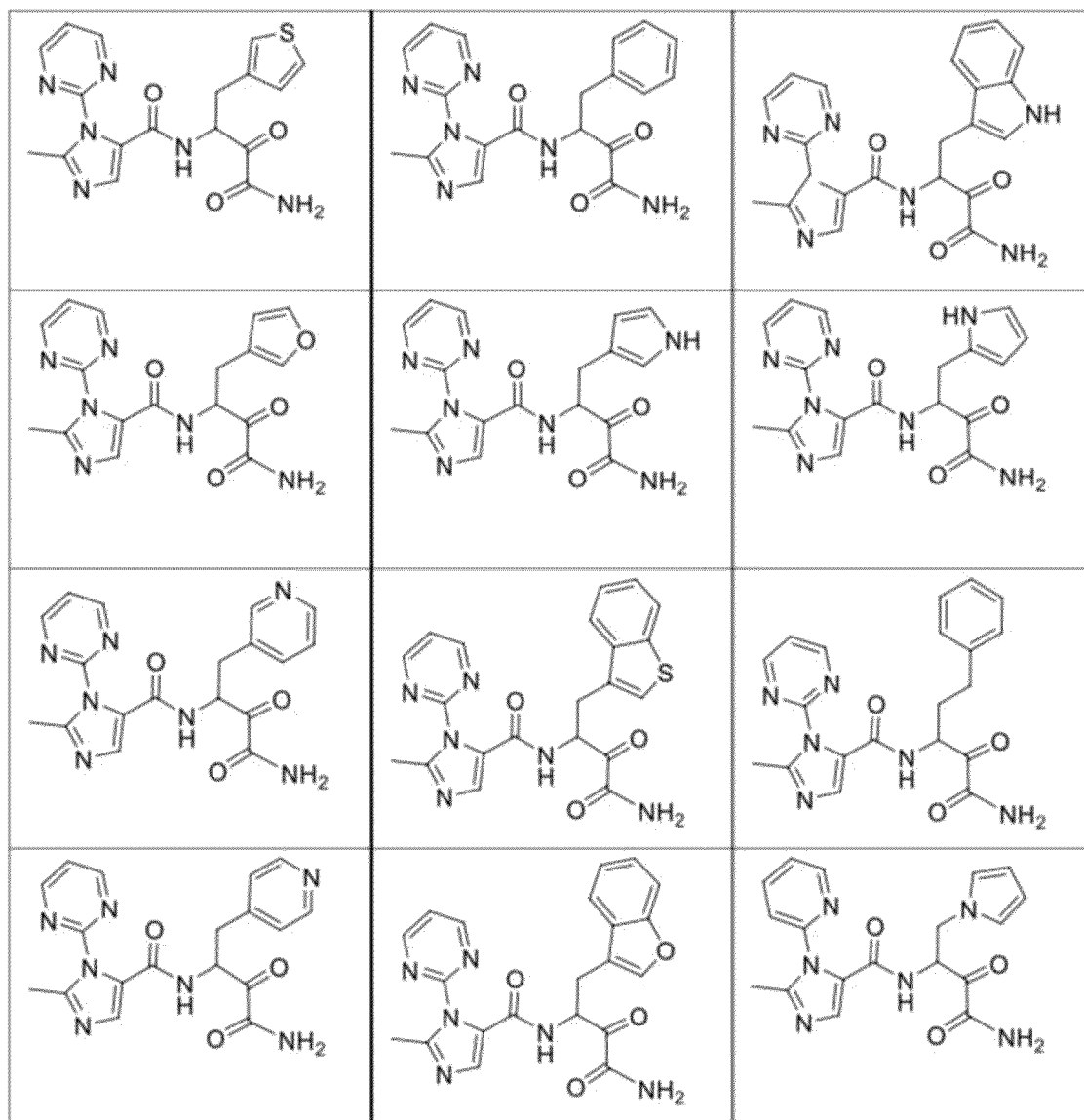
[0213] ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos. Várias modalidades incluem o S-enantiômero, o R-enantiômero ou a mistura racêmica dos compostos acima.

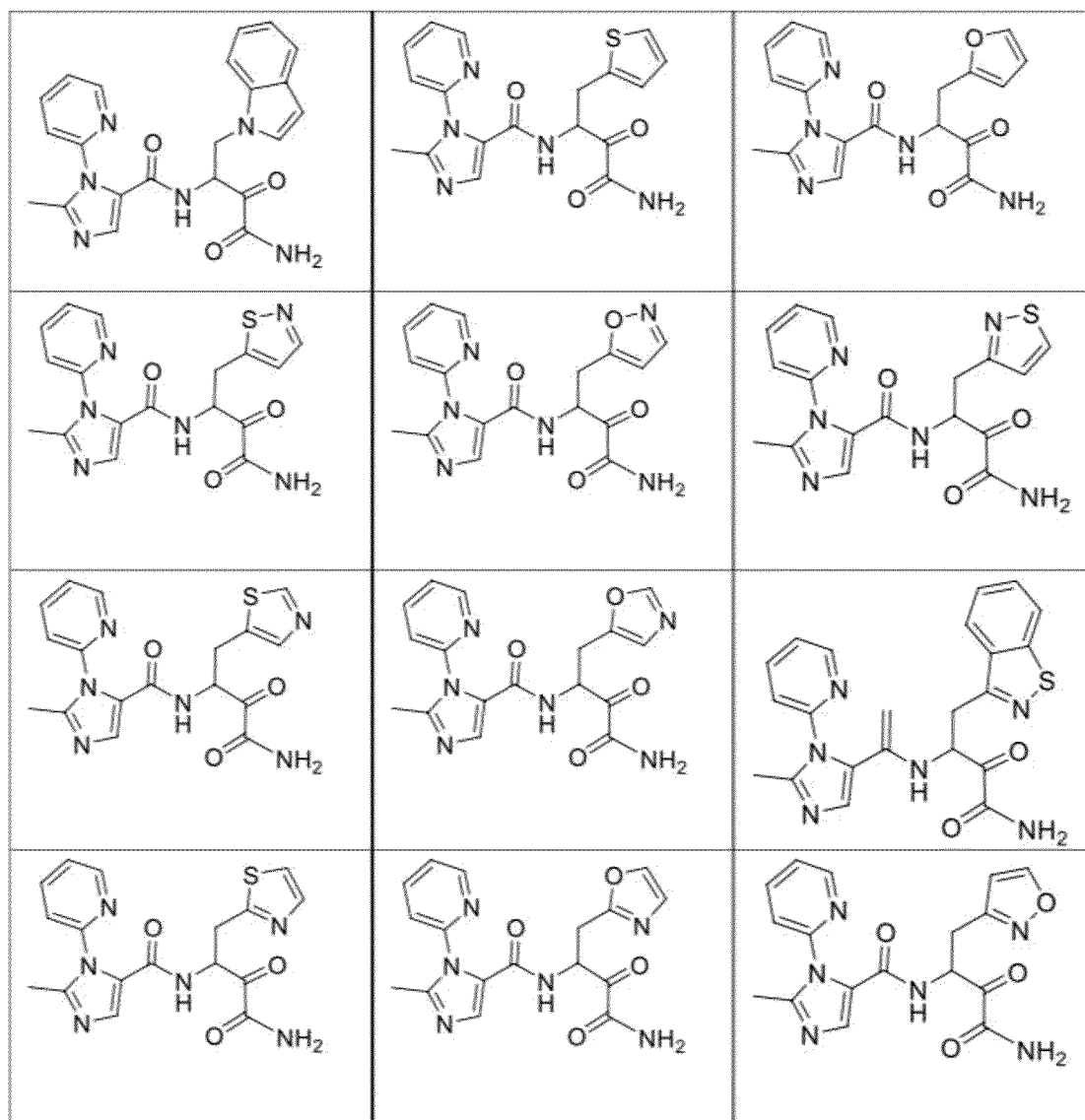
[0214] Compostos adicionais para uso como descrito aqui e que podem ser feitos pela utilização dos métodos como descritos aqui são apresentados na Tabela 1.

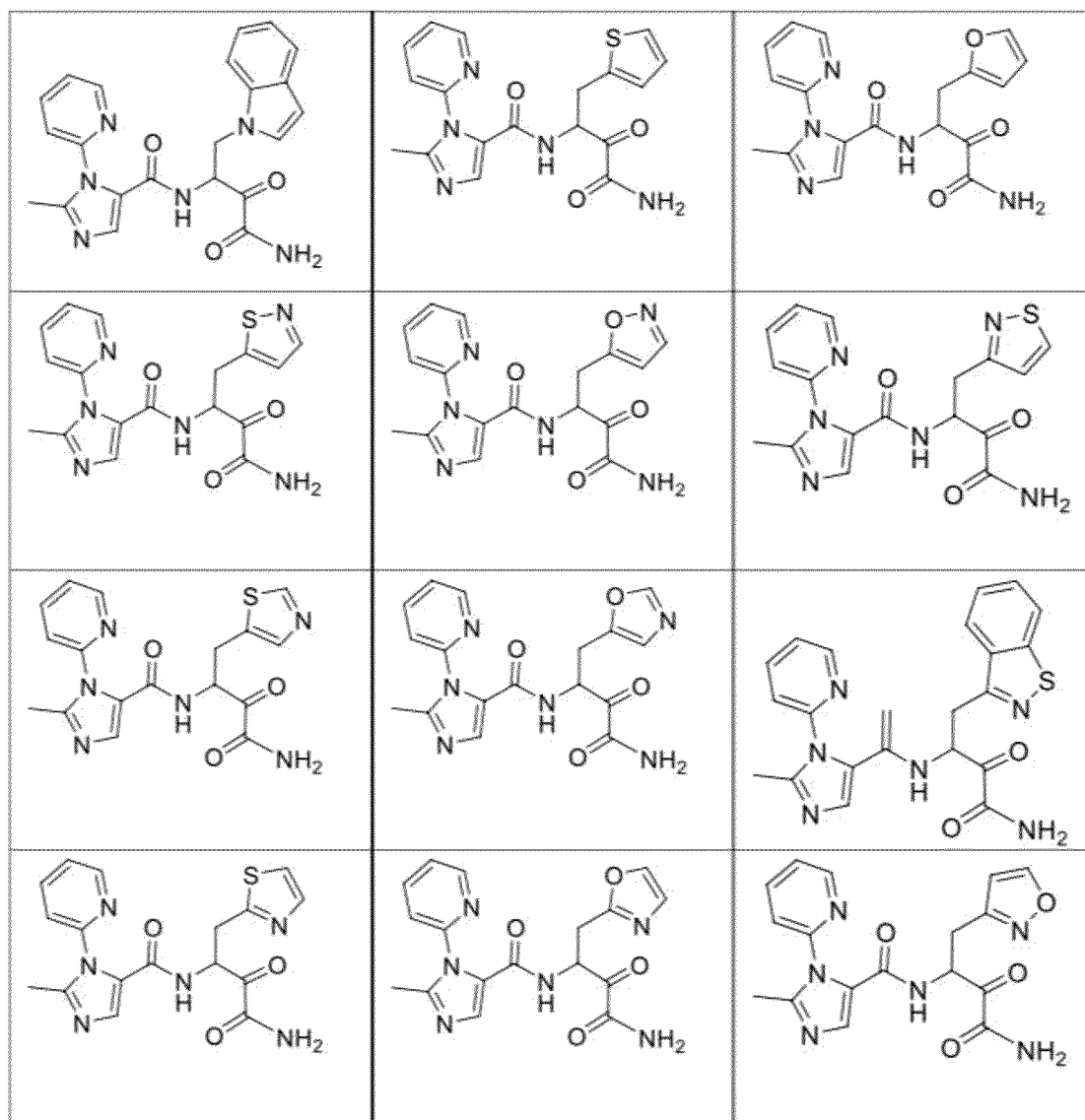
Tabela 1

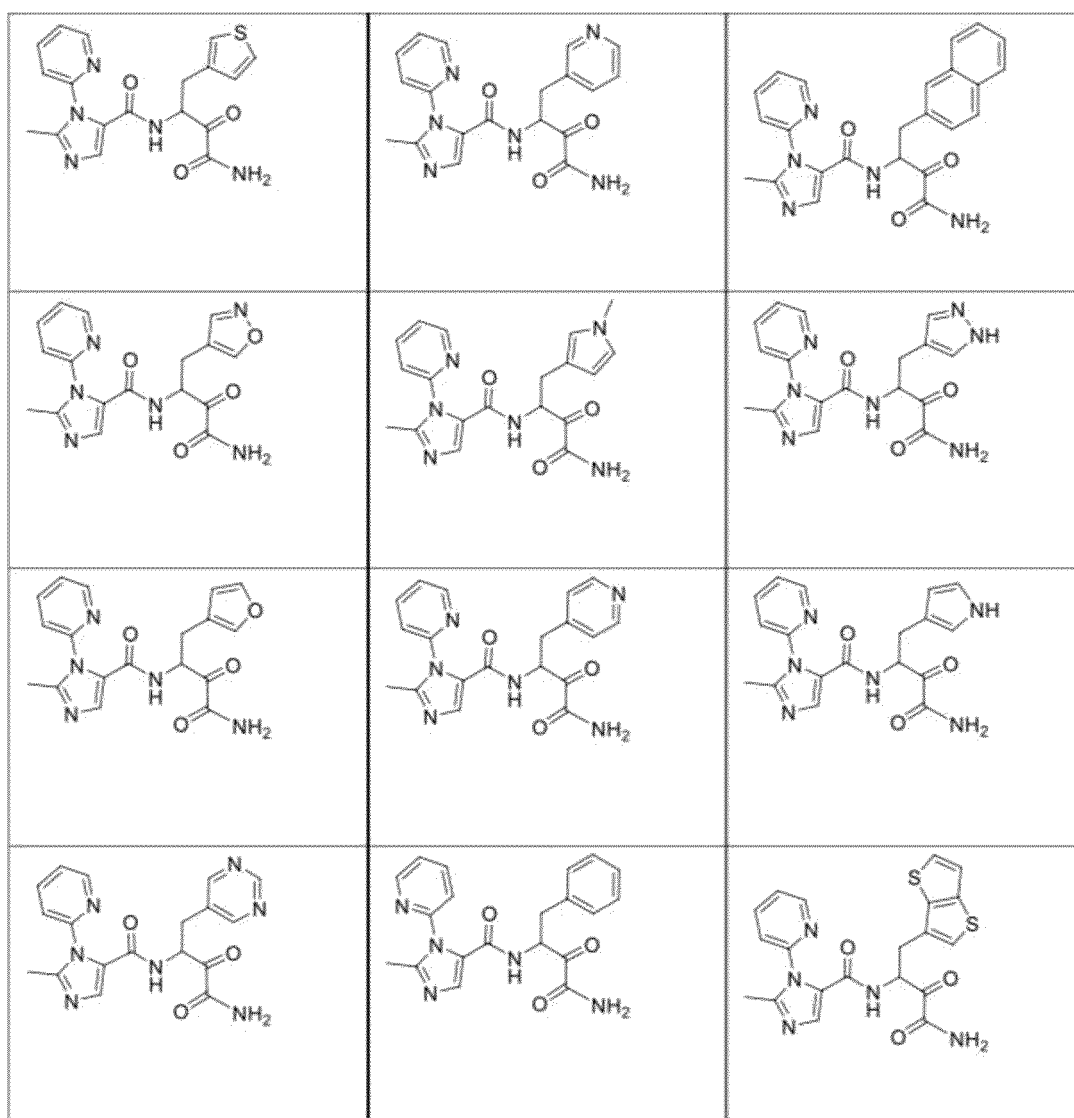


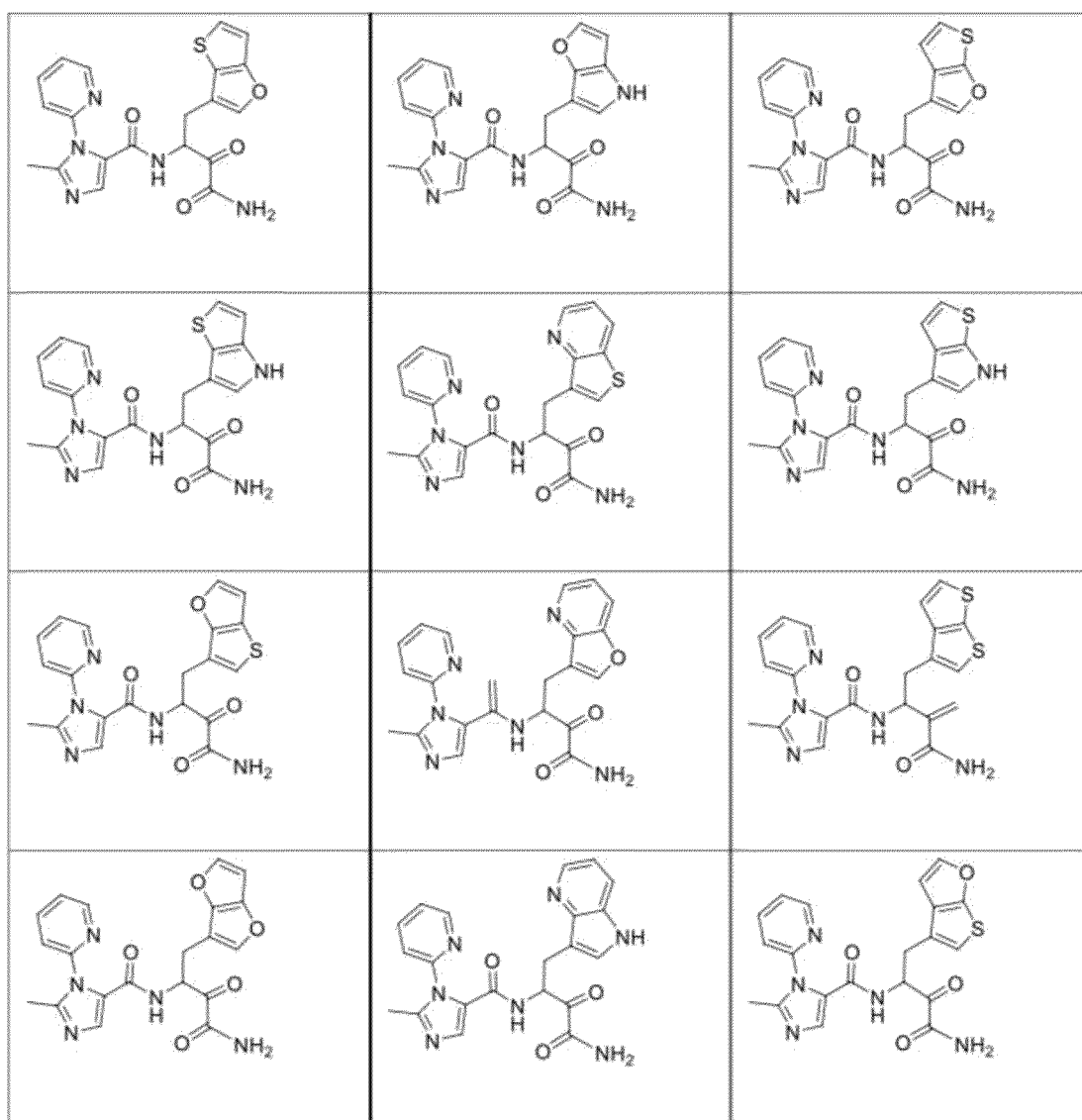


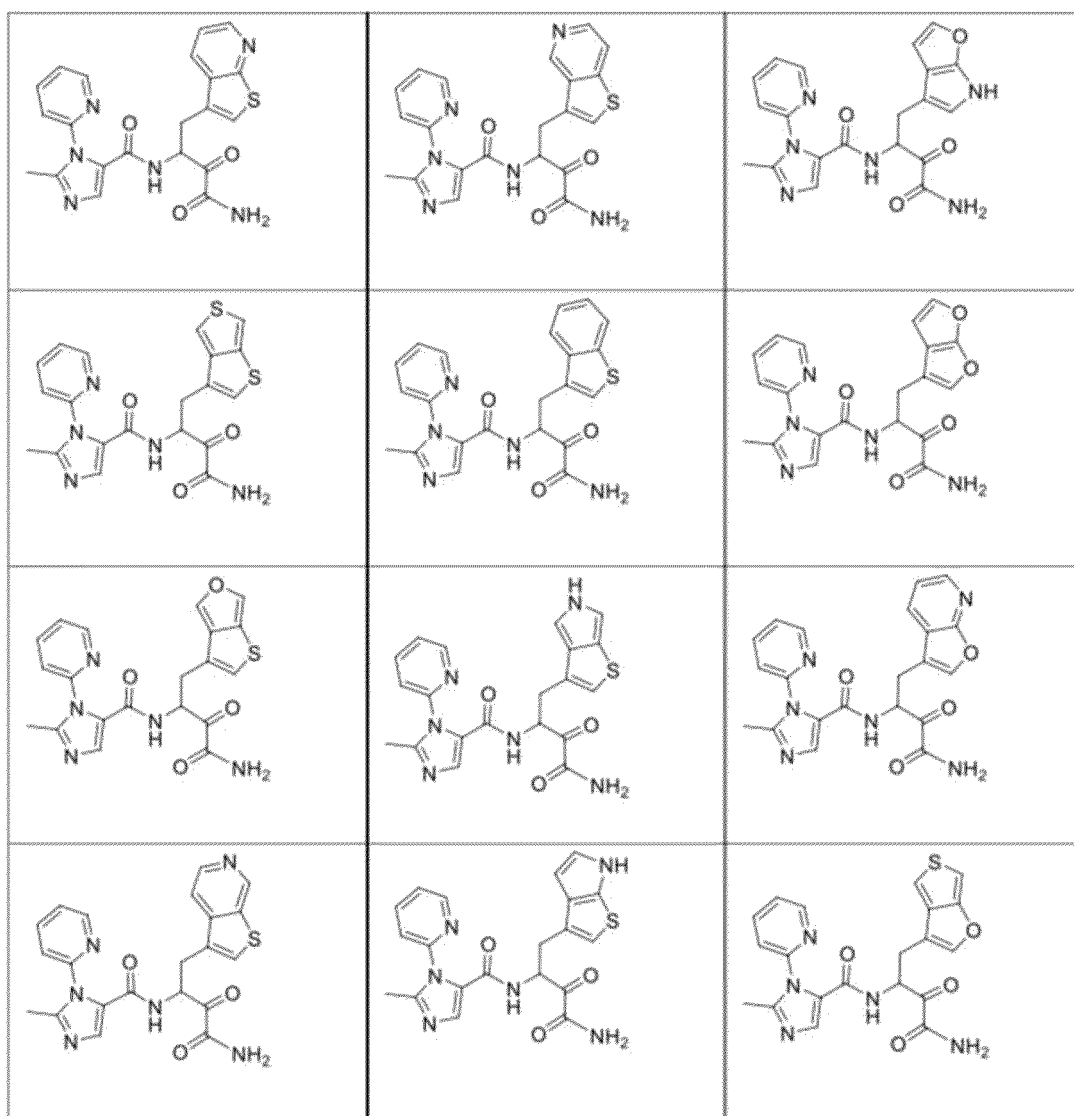


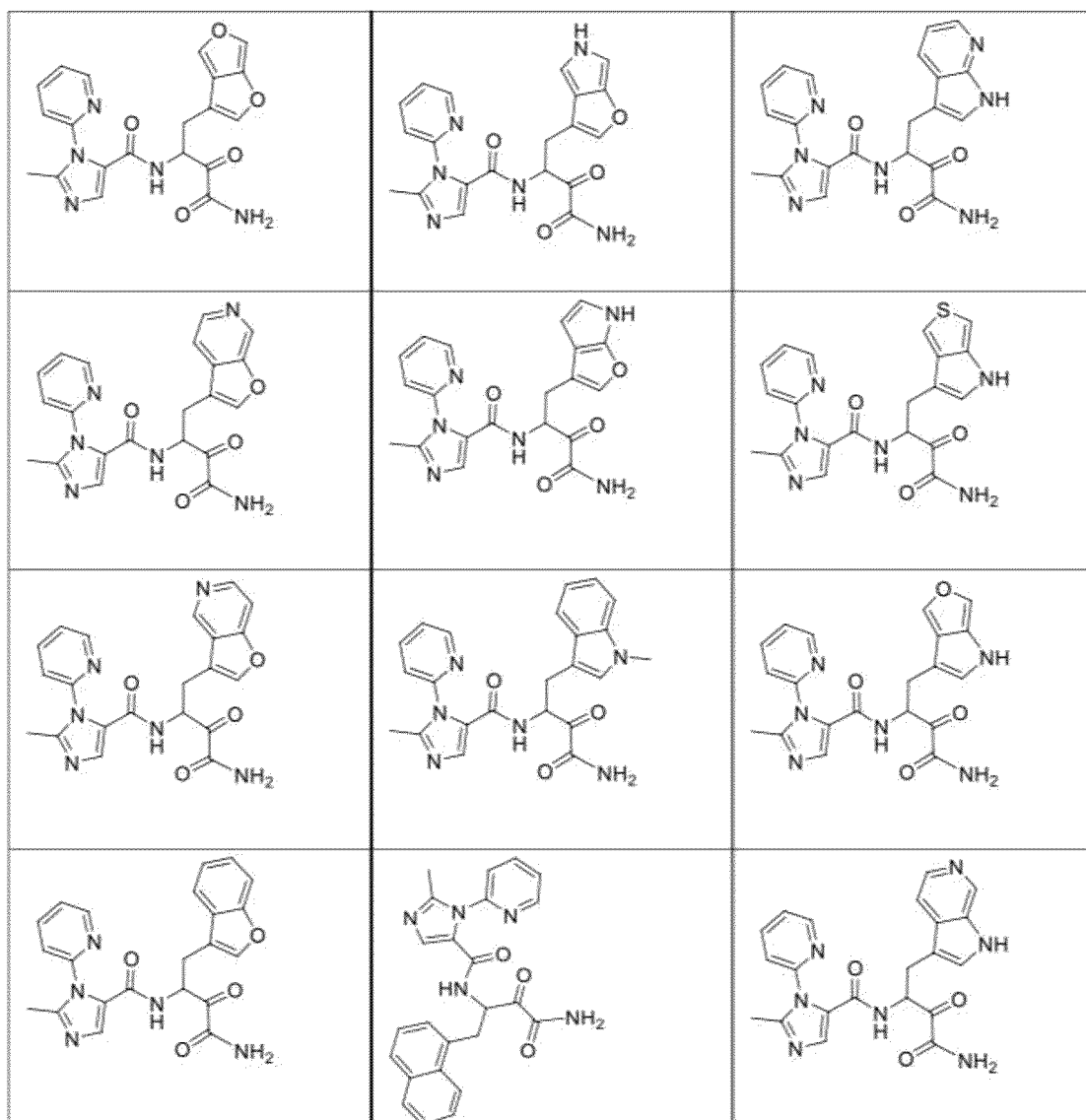


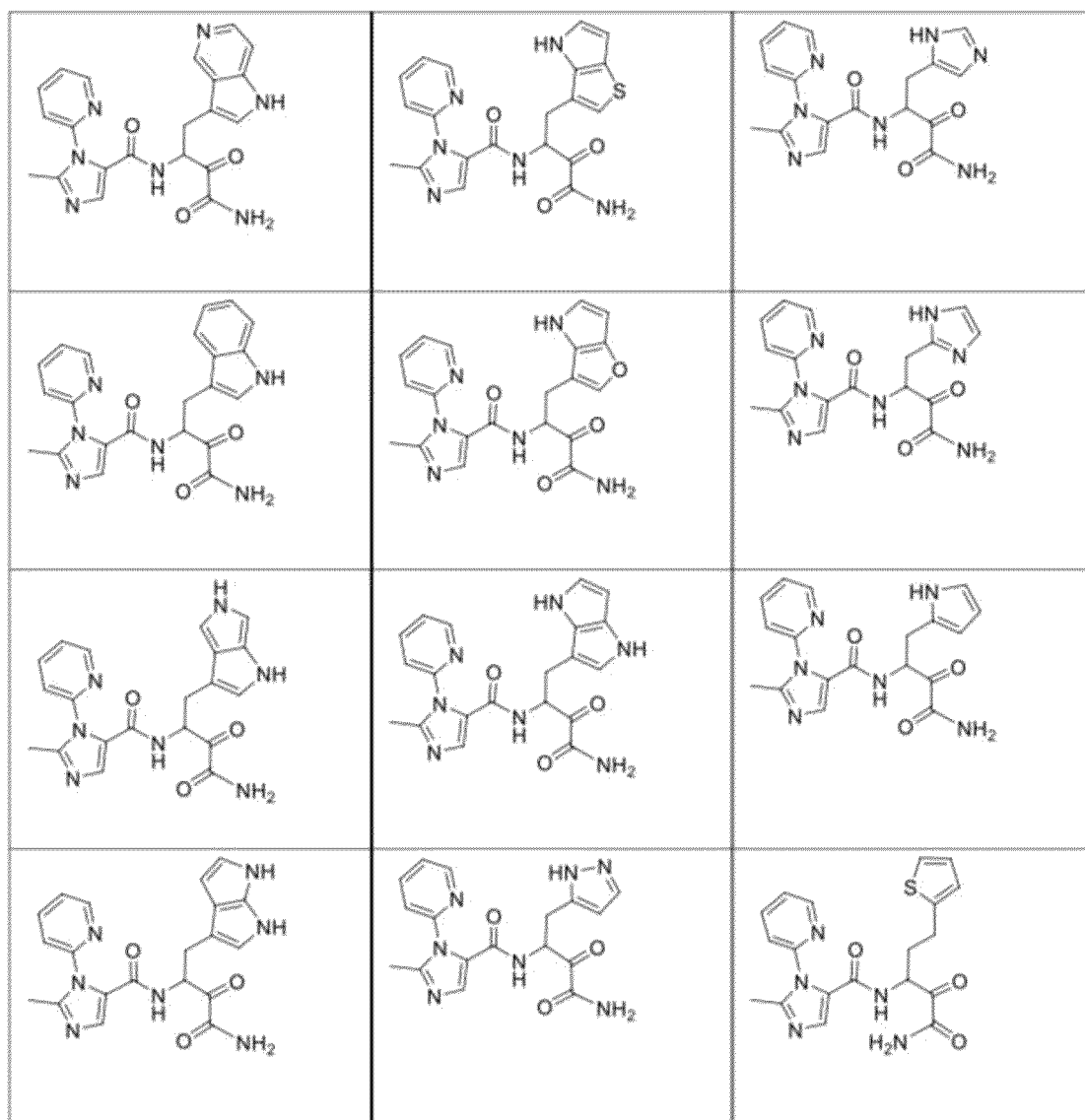


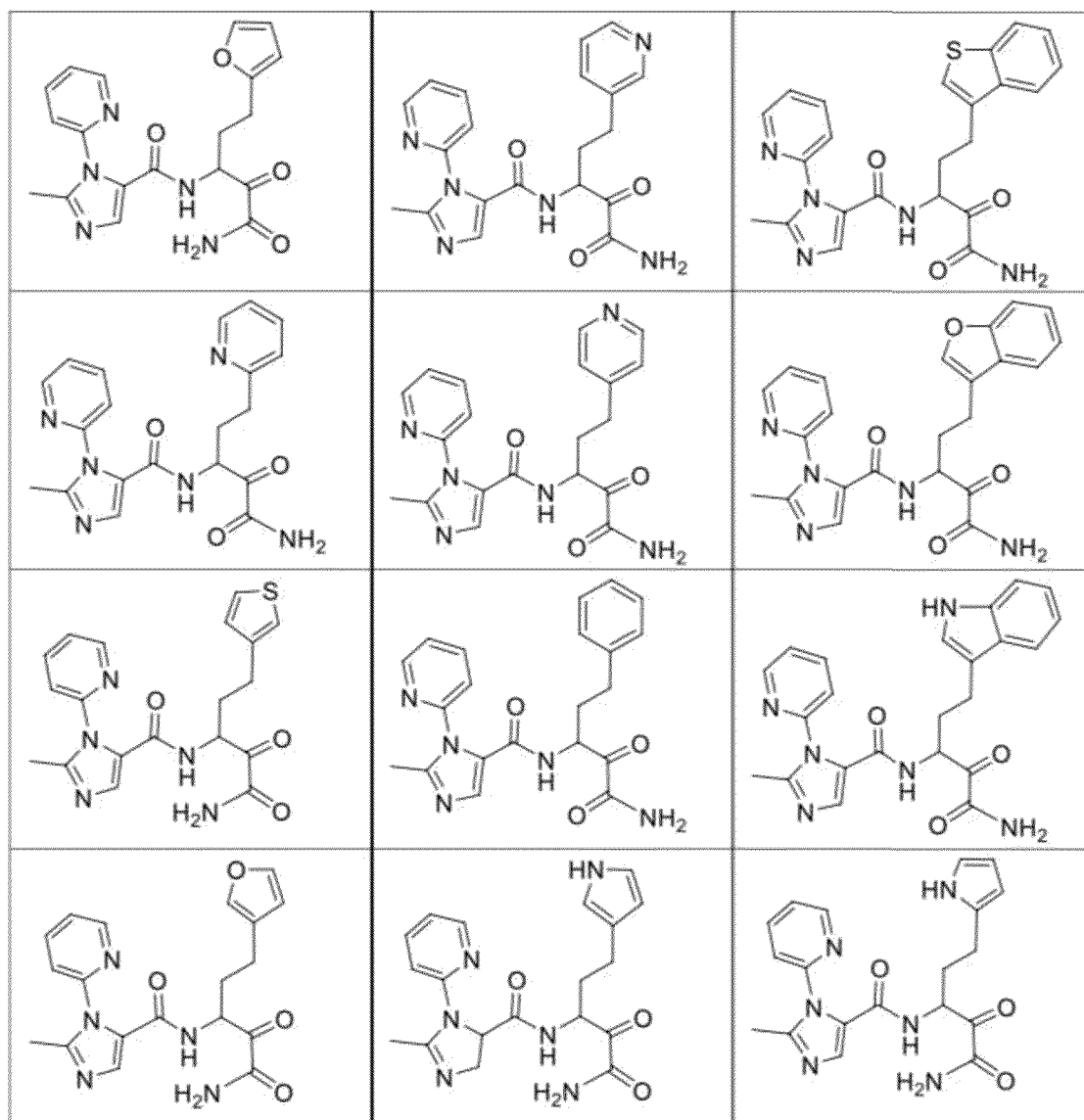


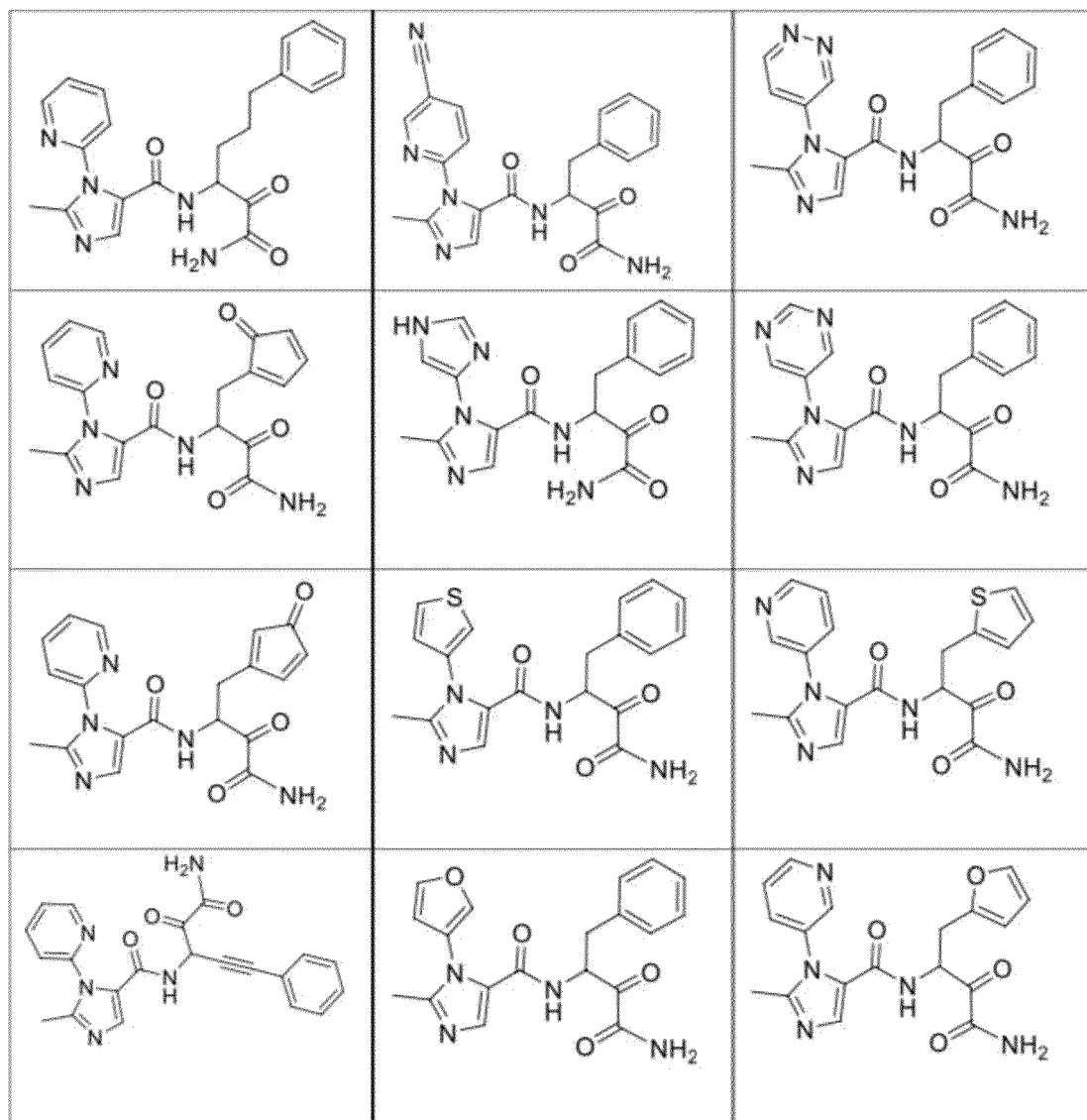


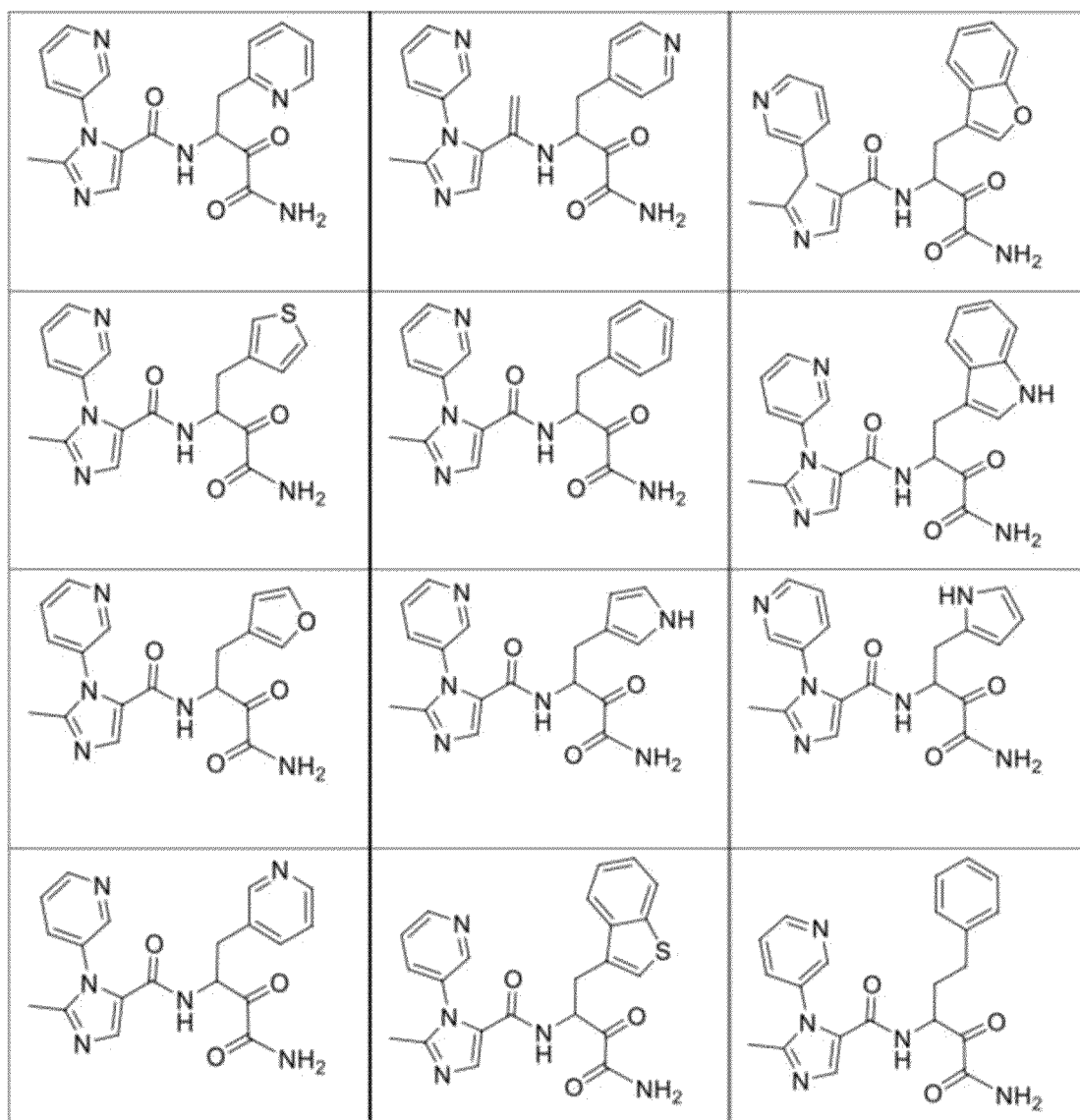


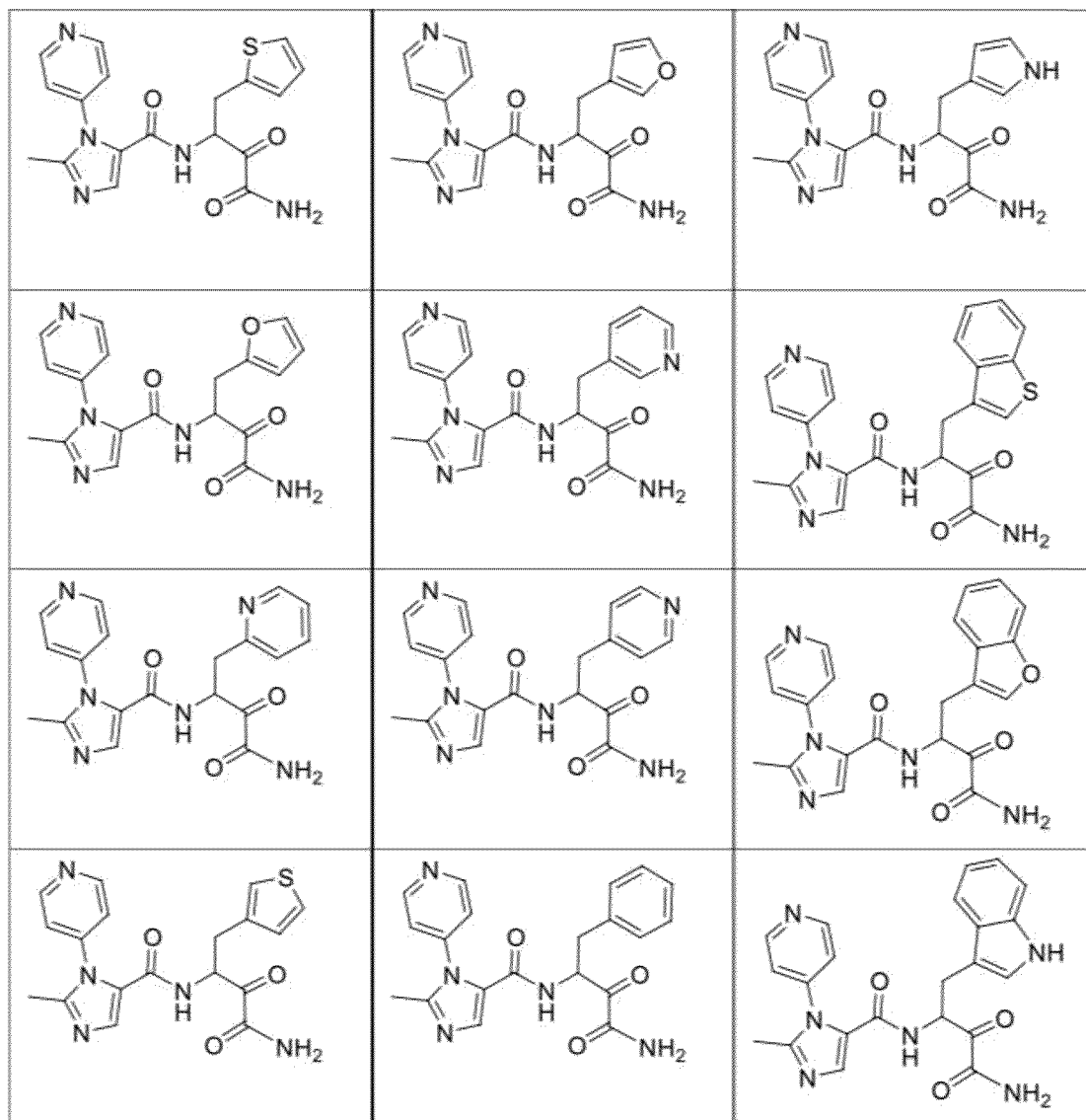


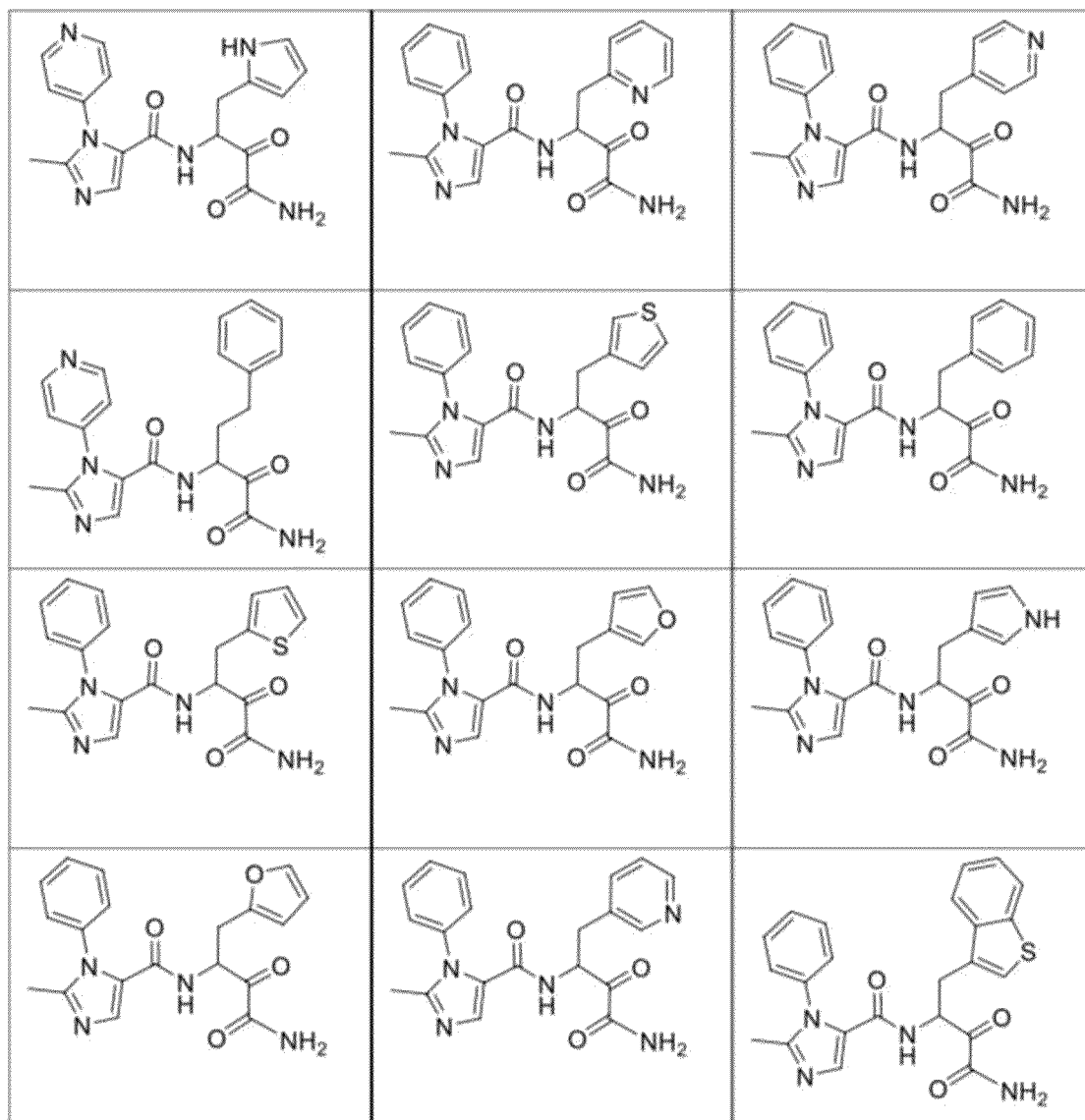


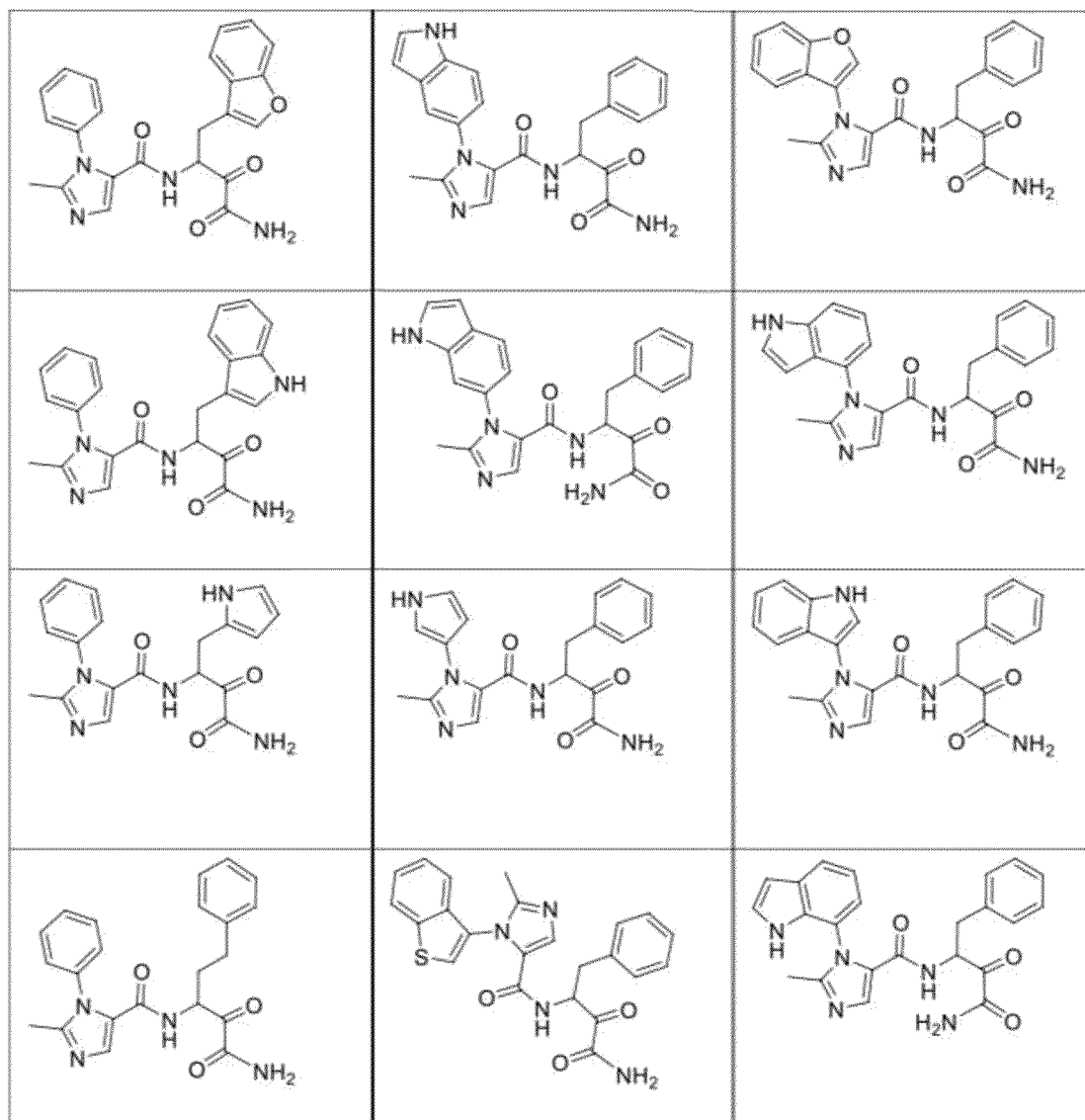


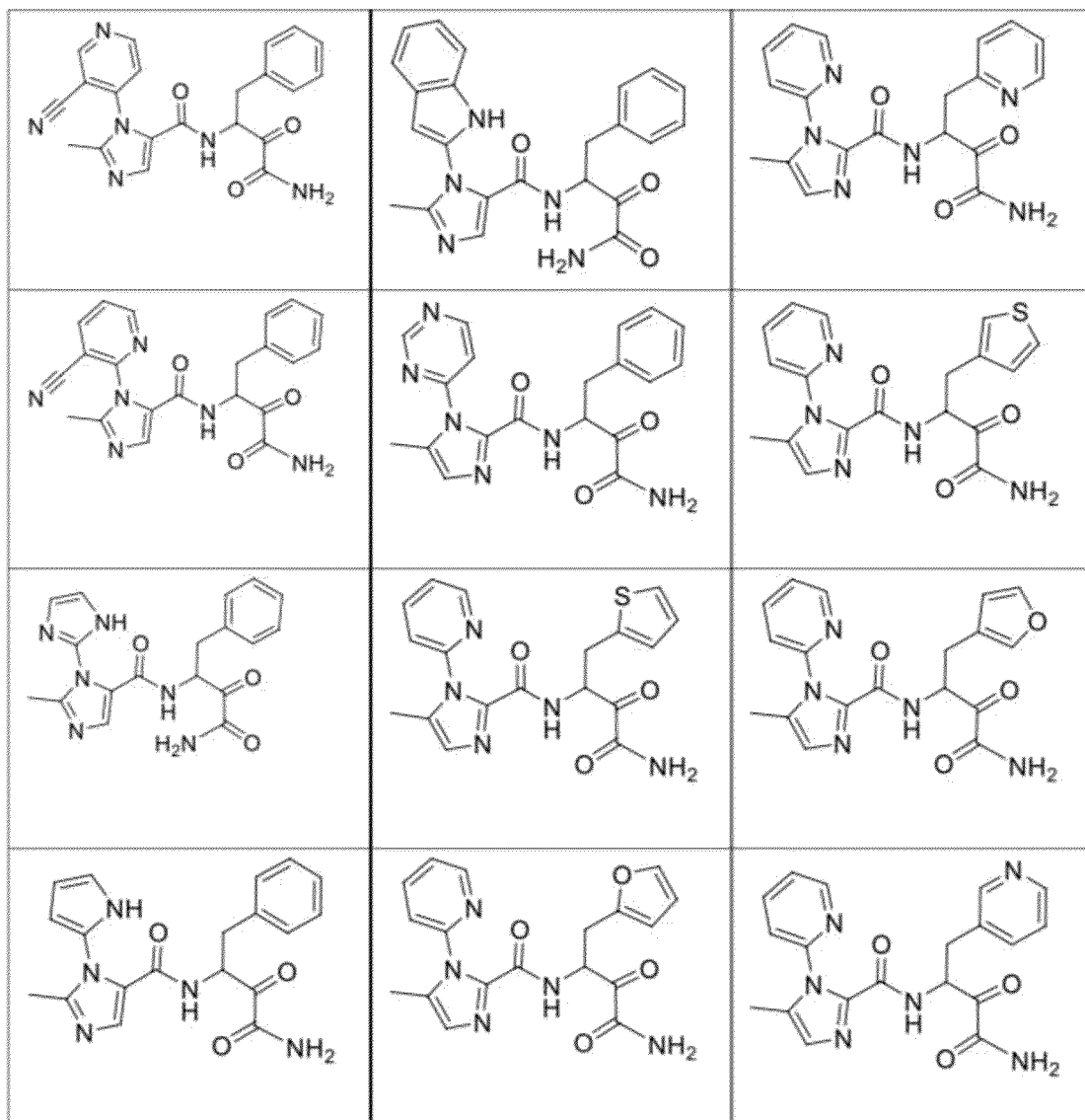


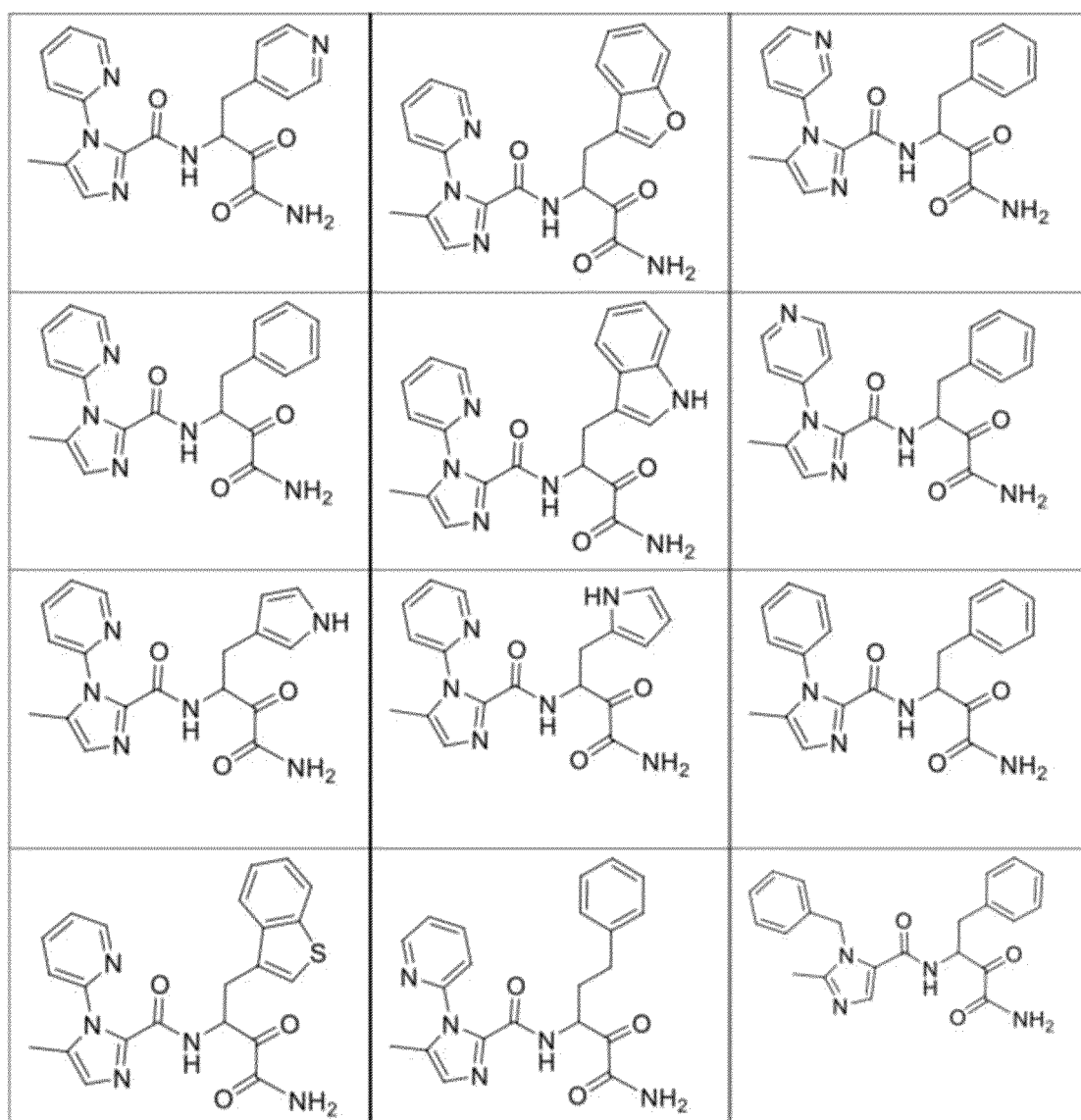


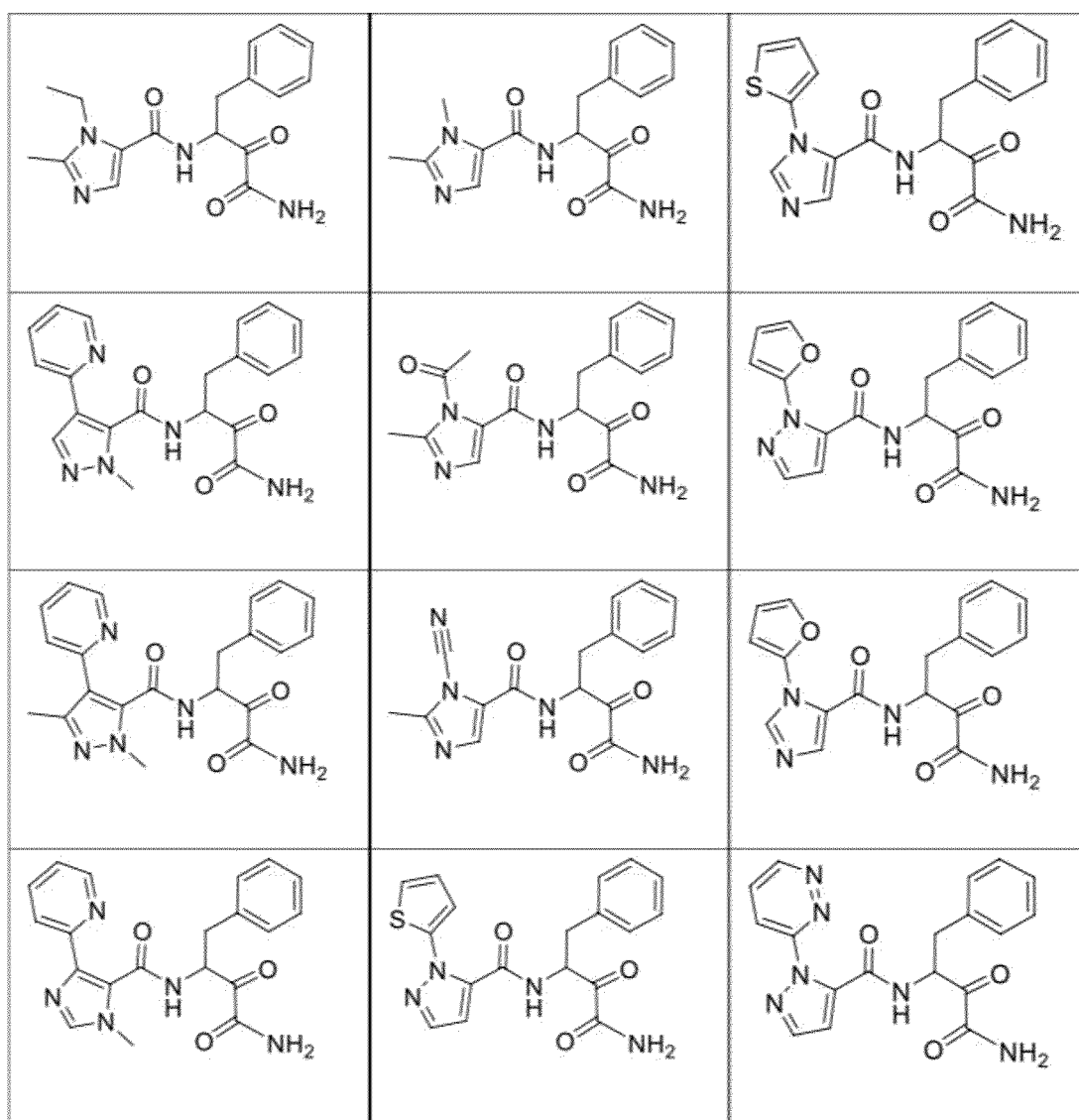


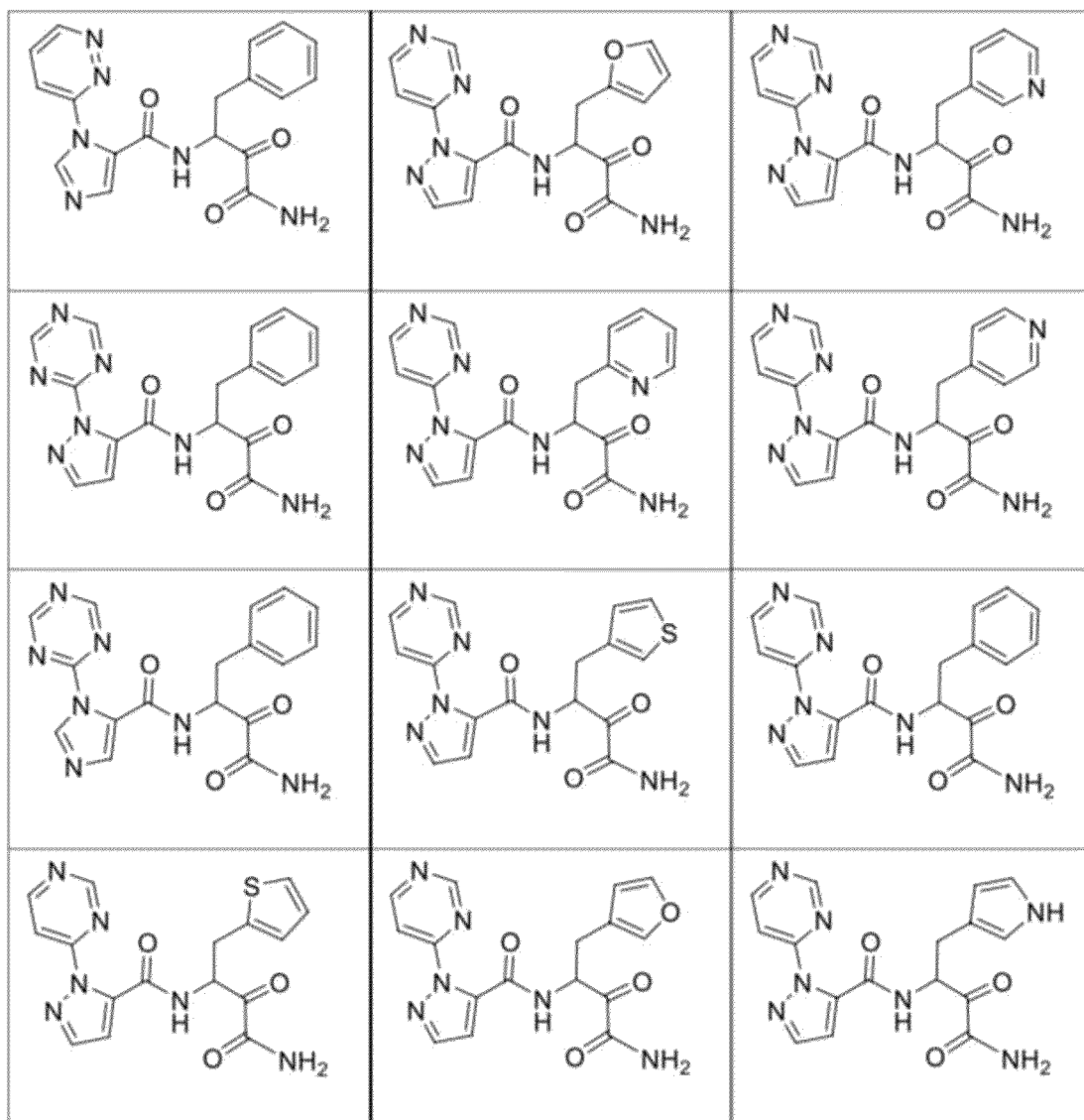


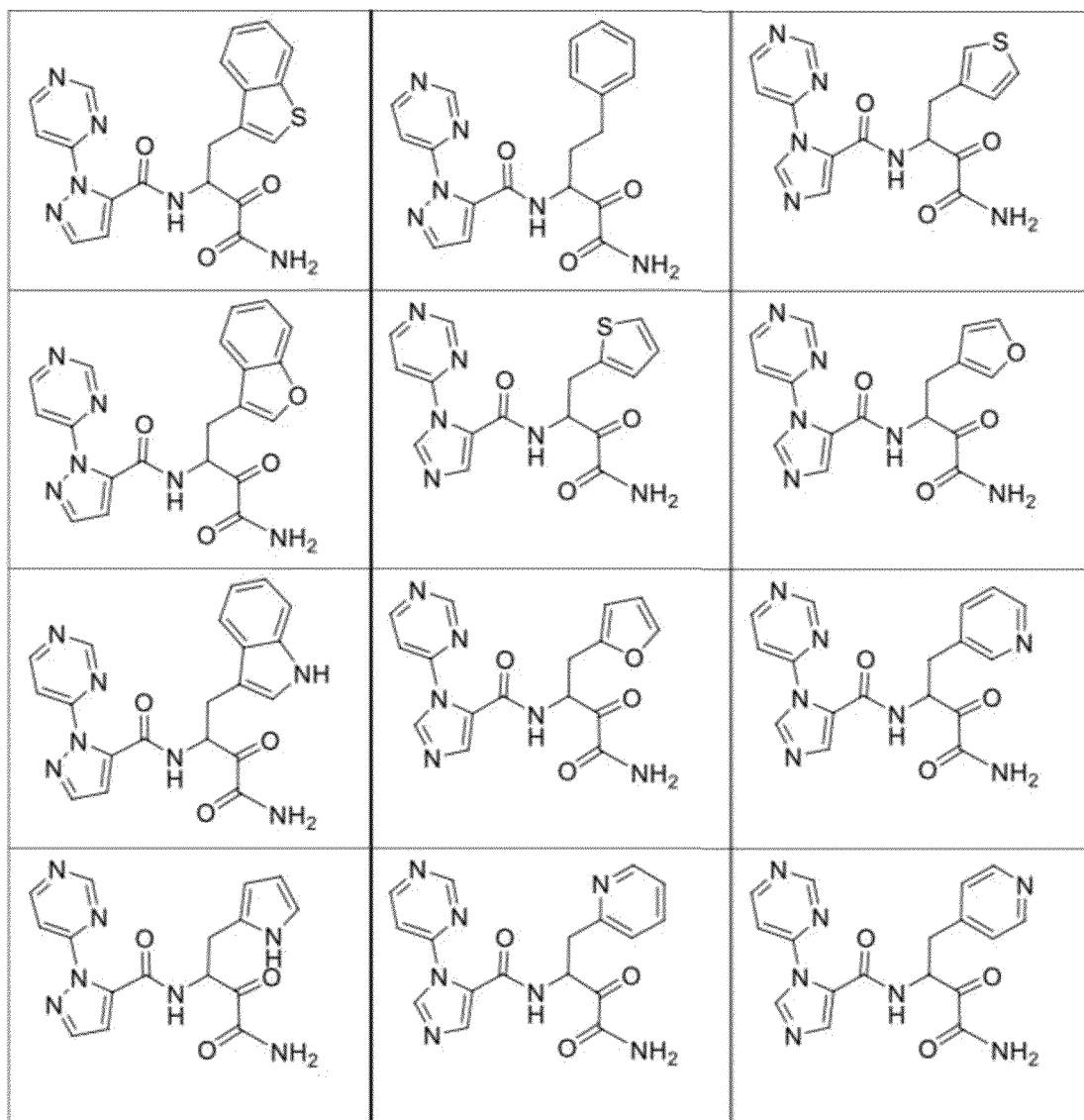


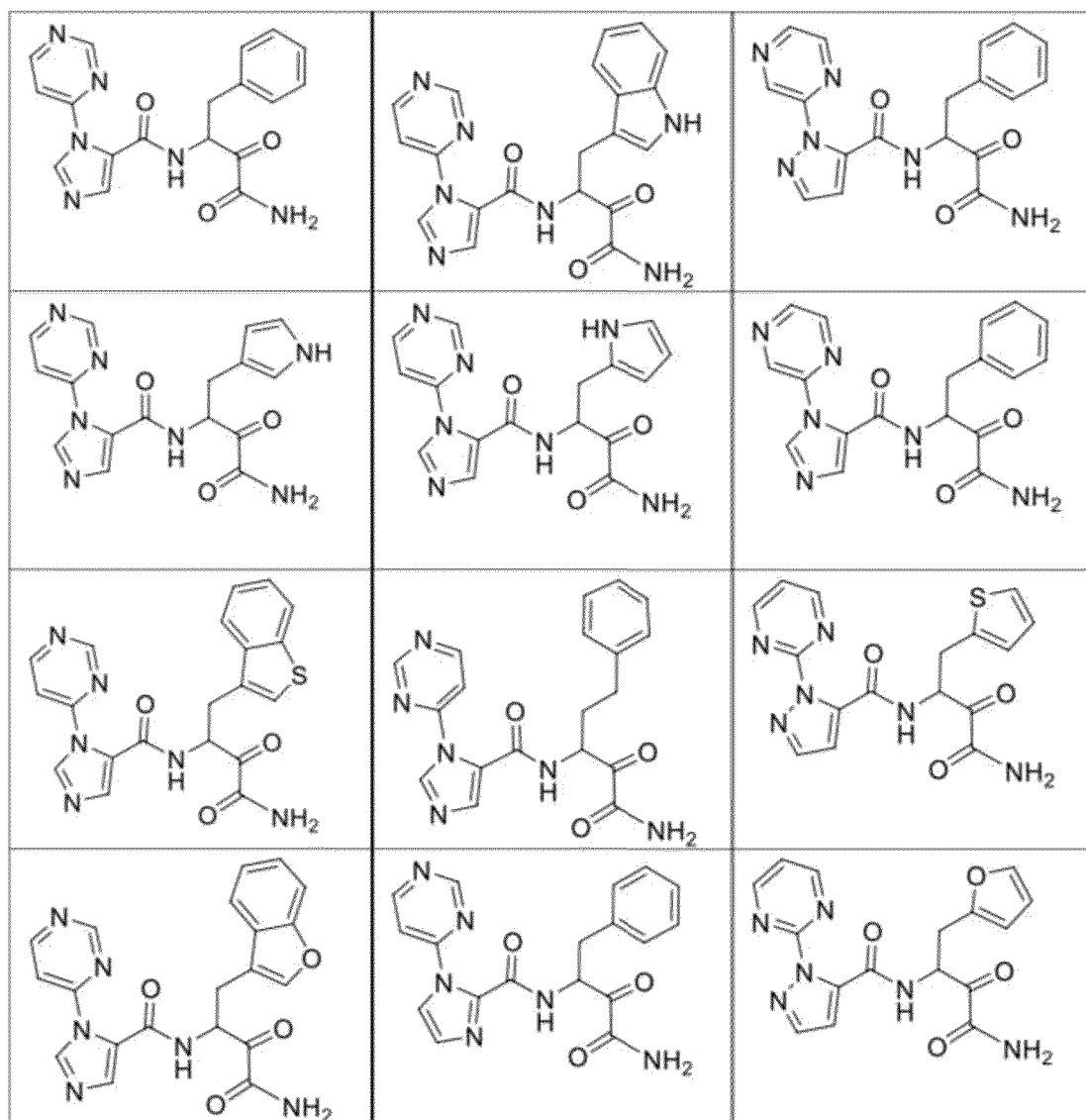


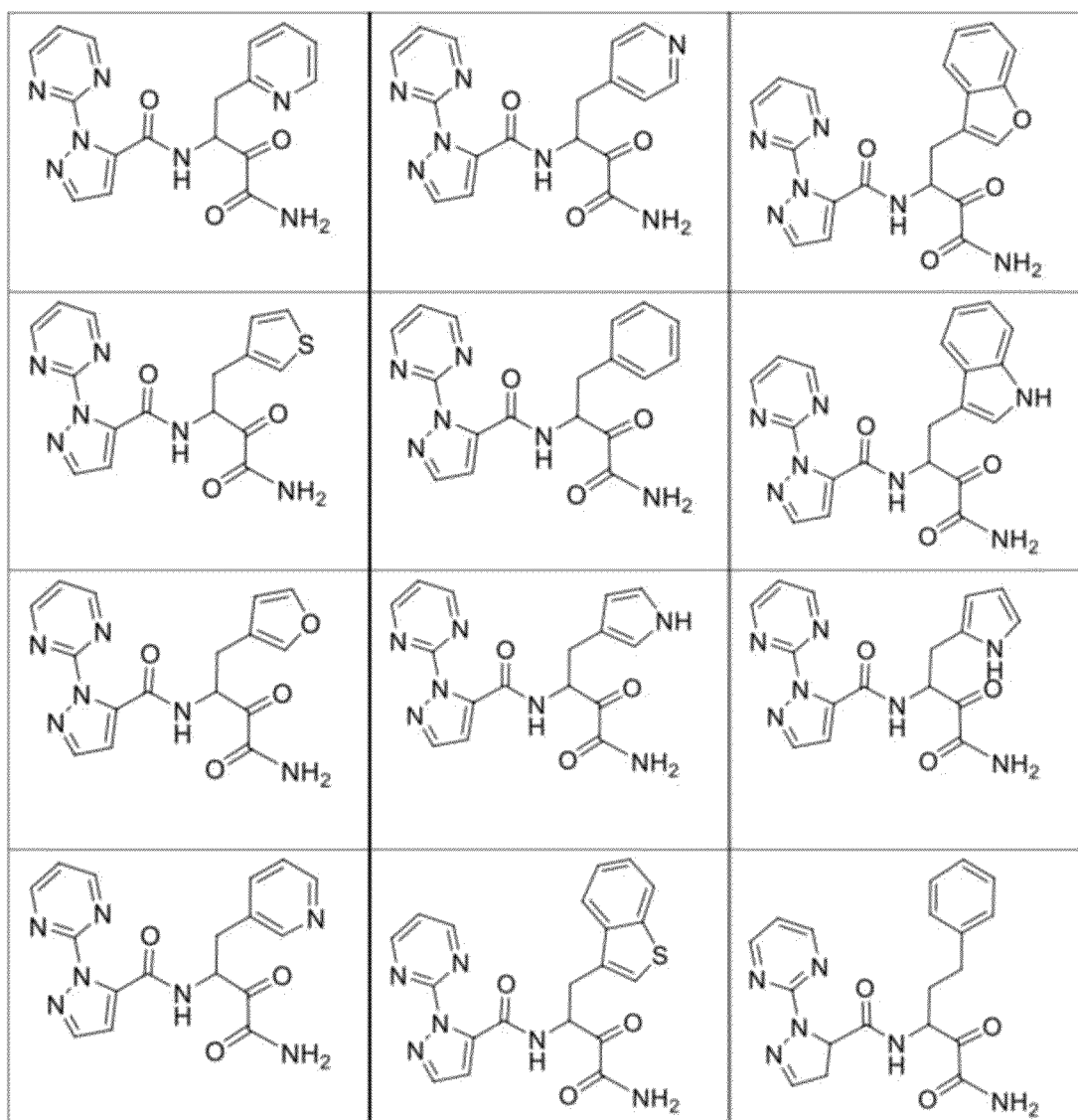


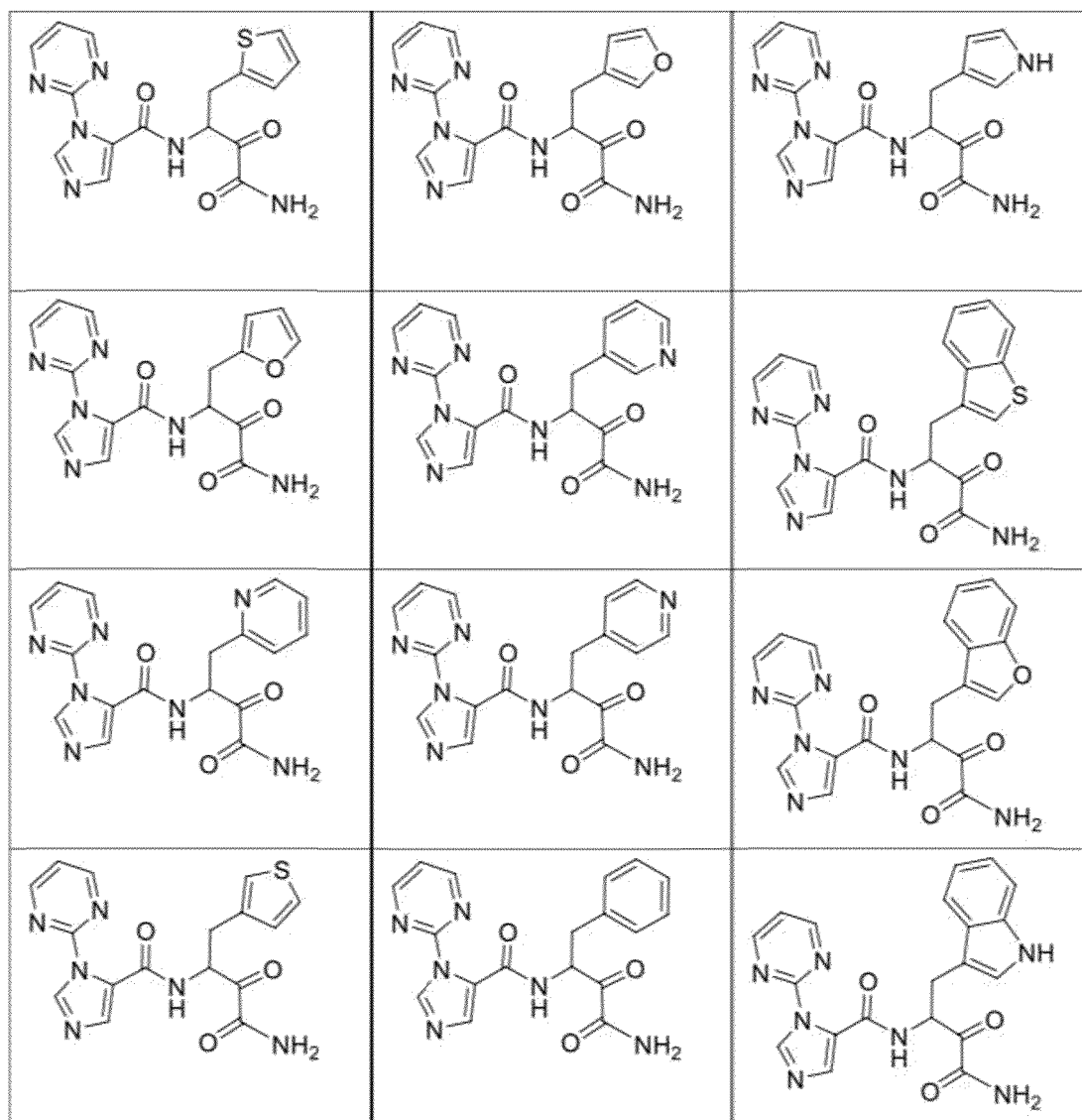


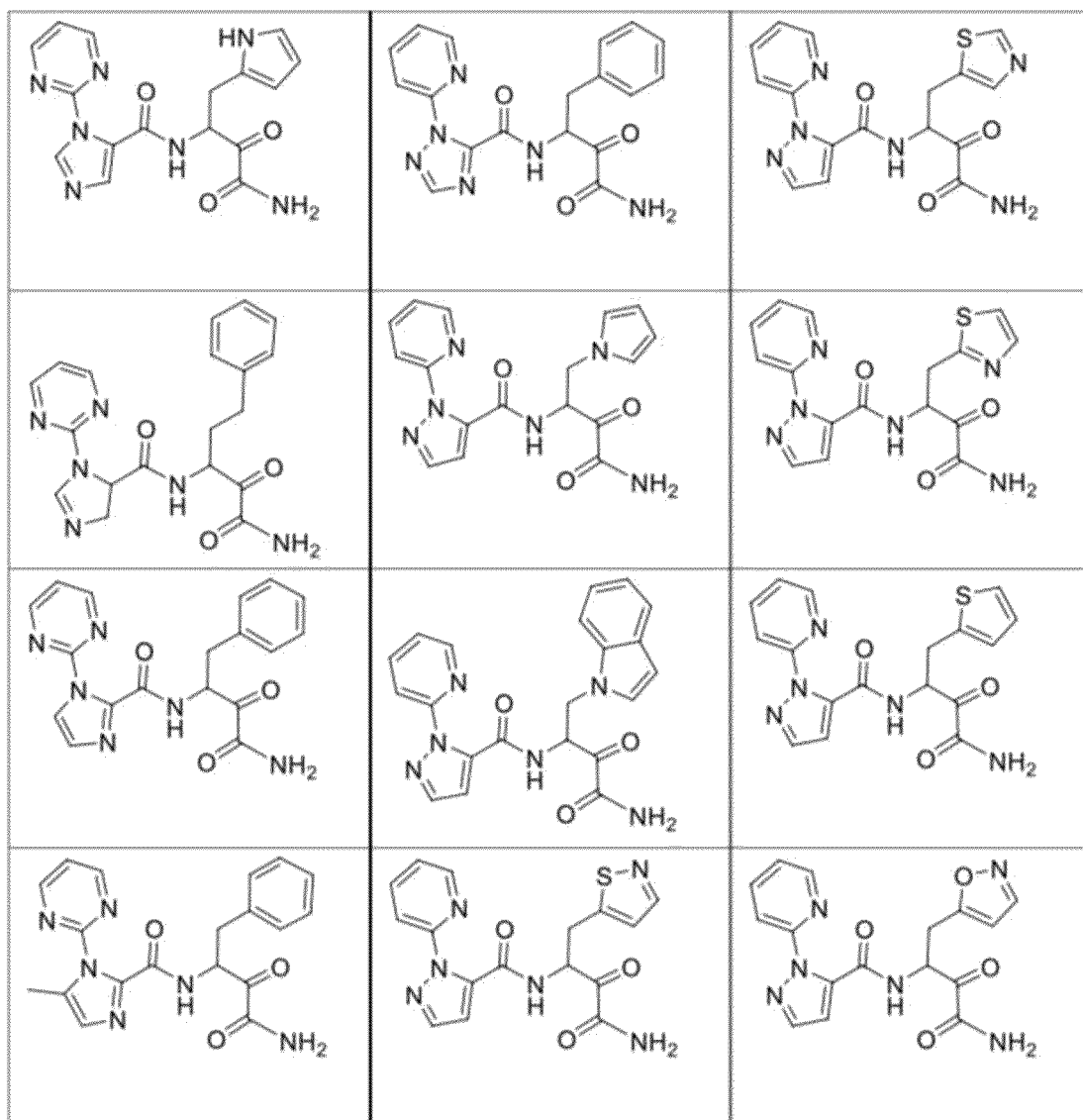


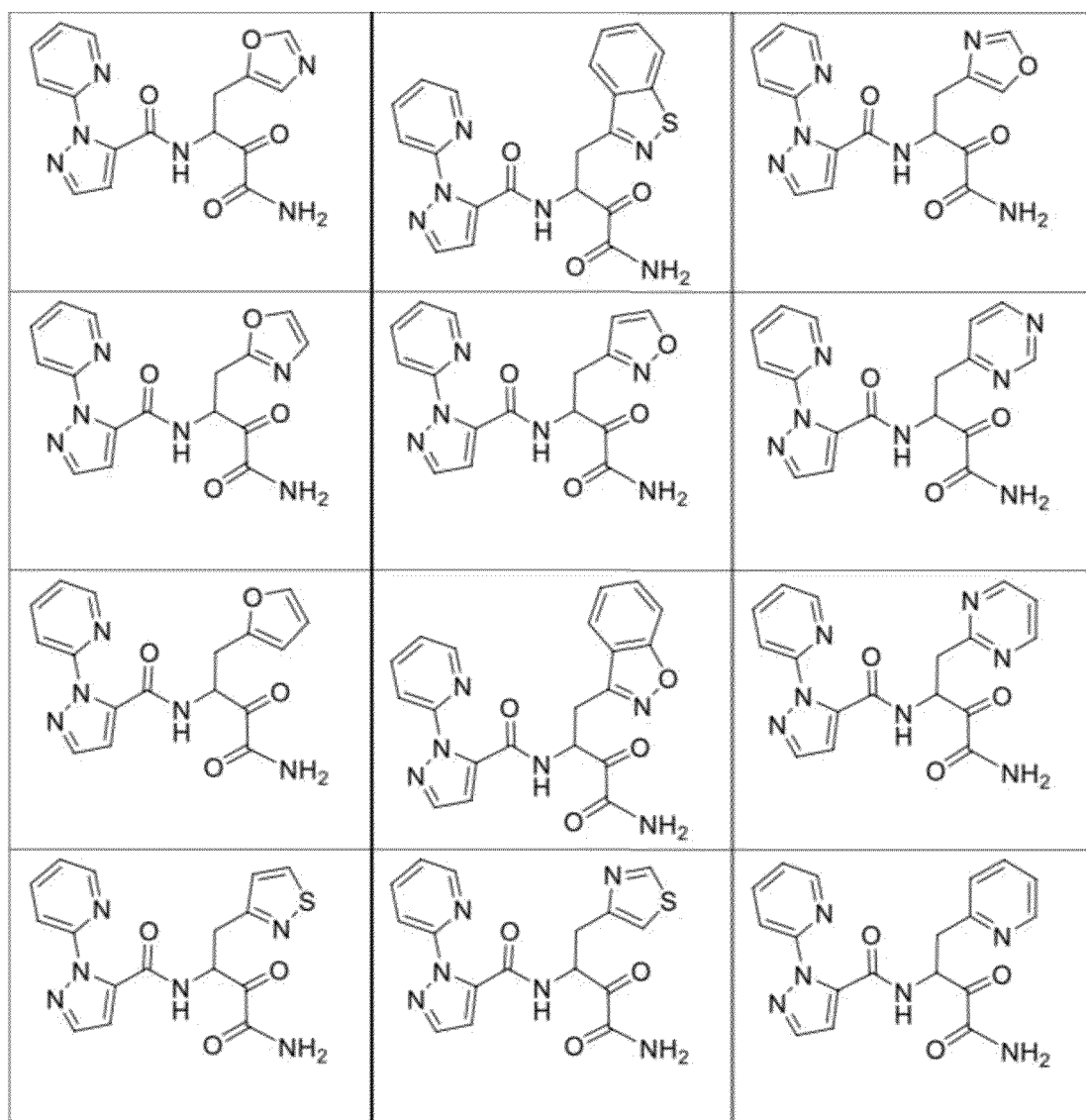


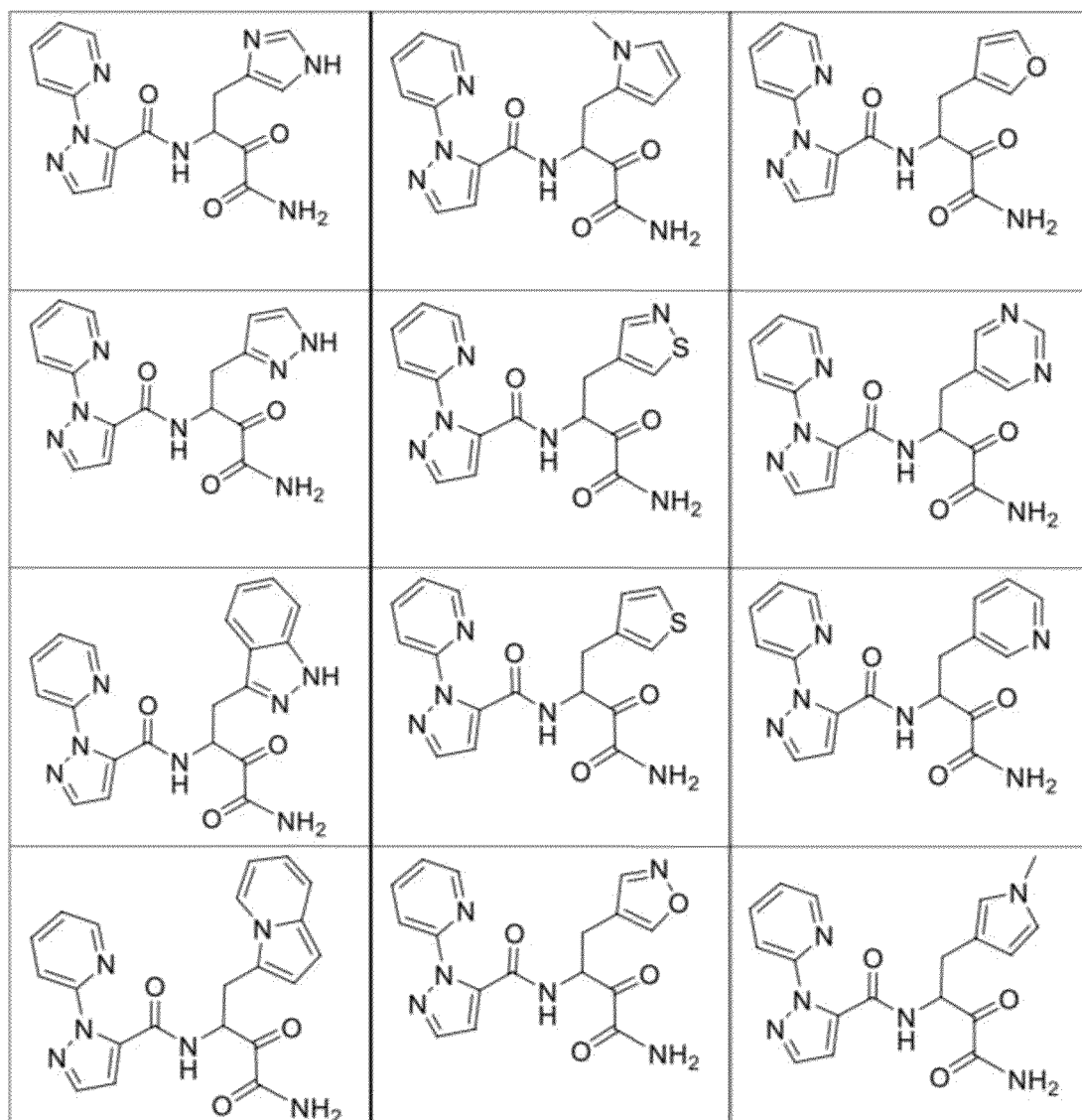


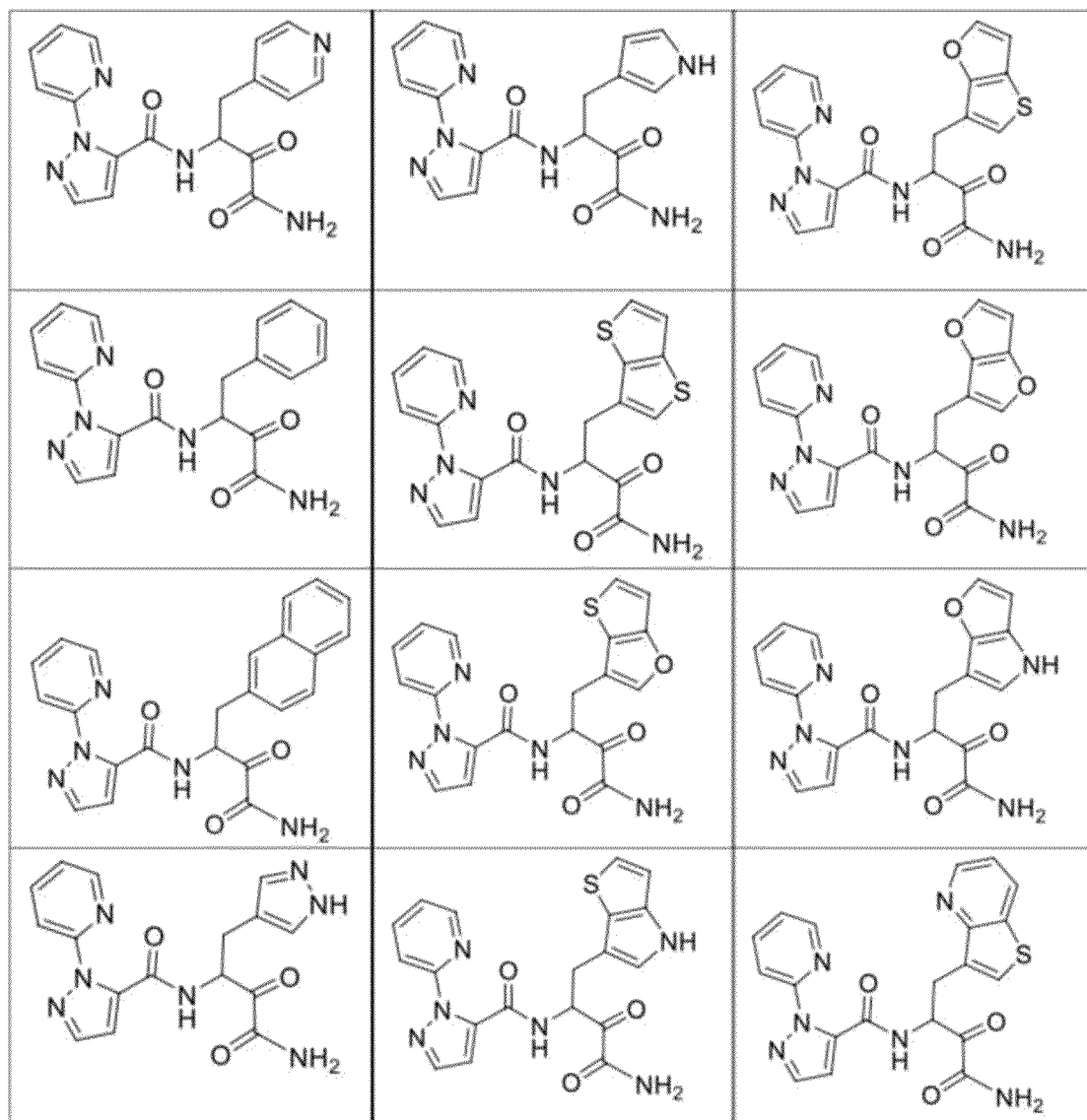


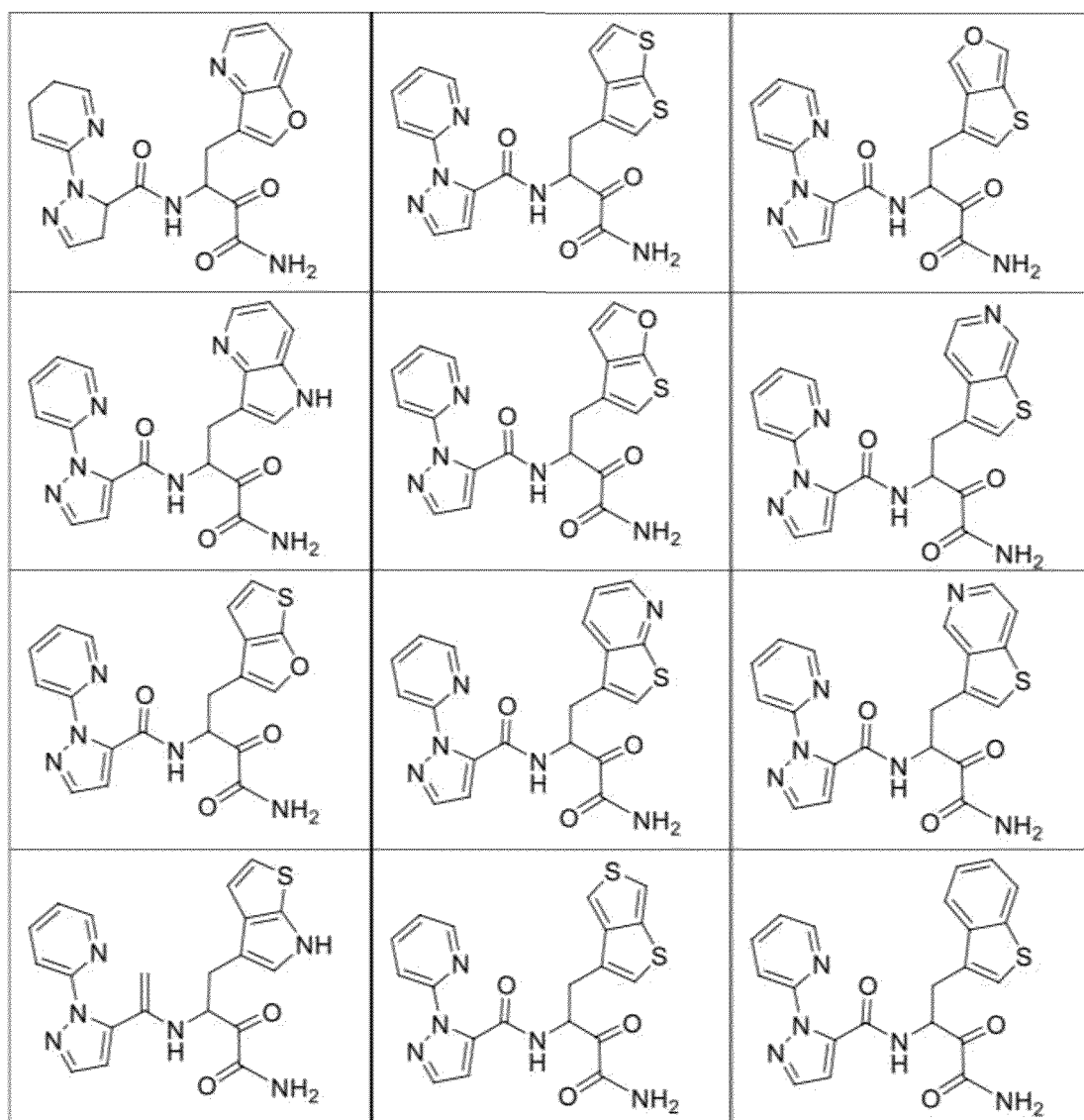


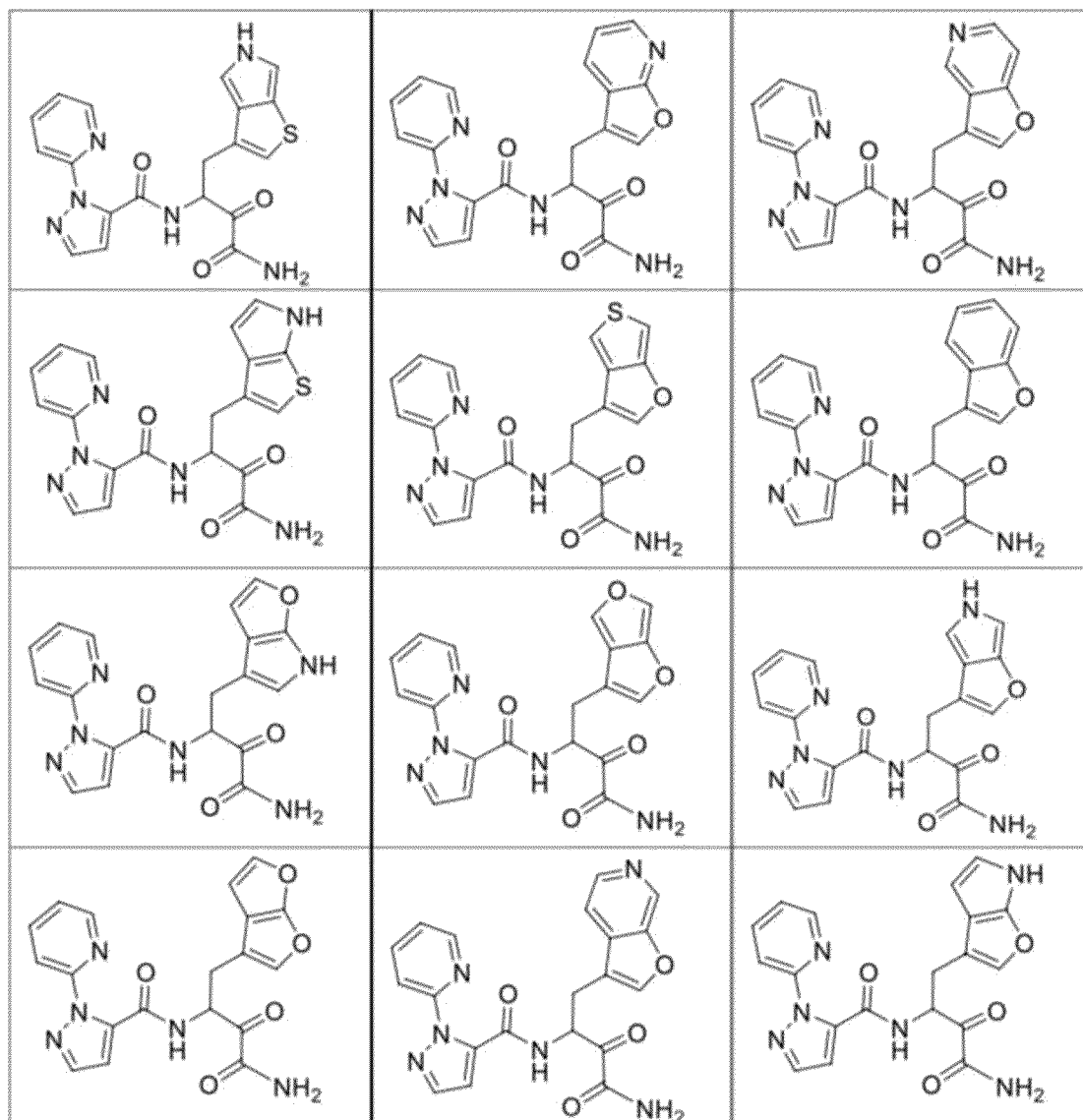


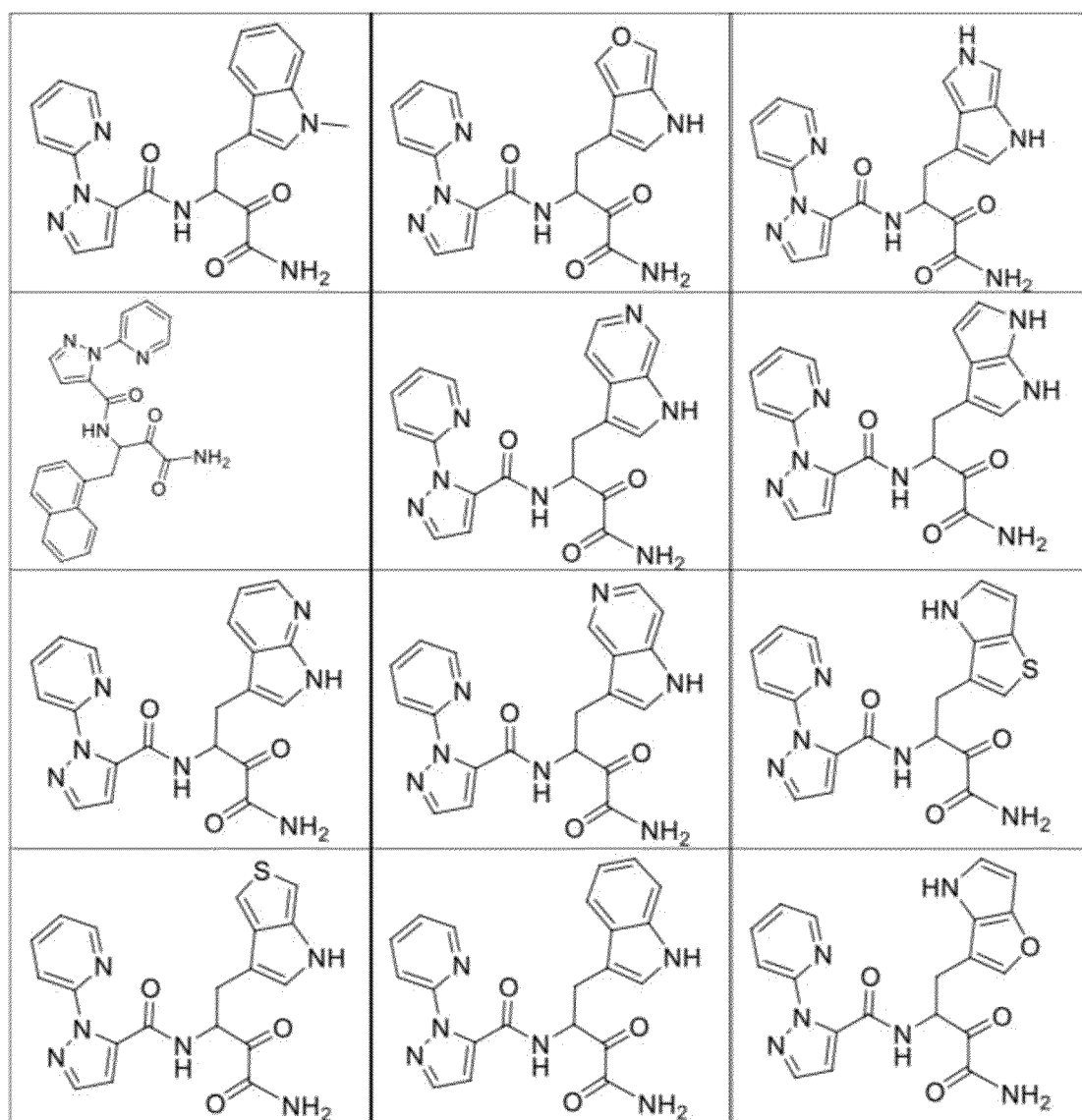


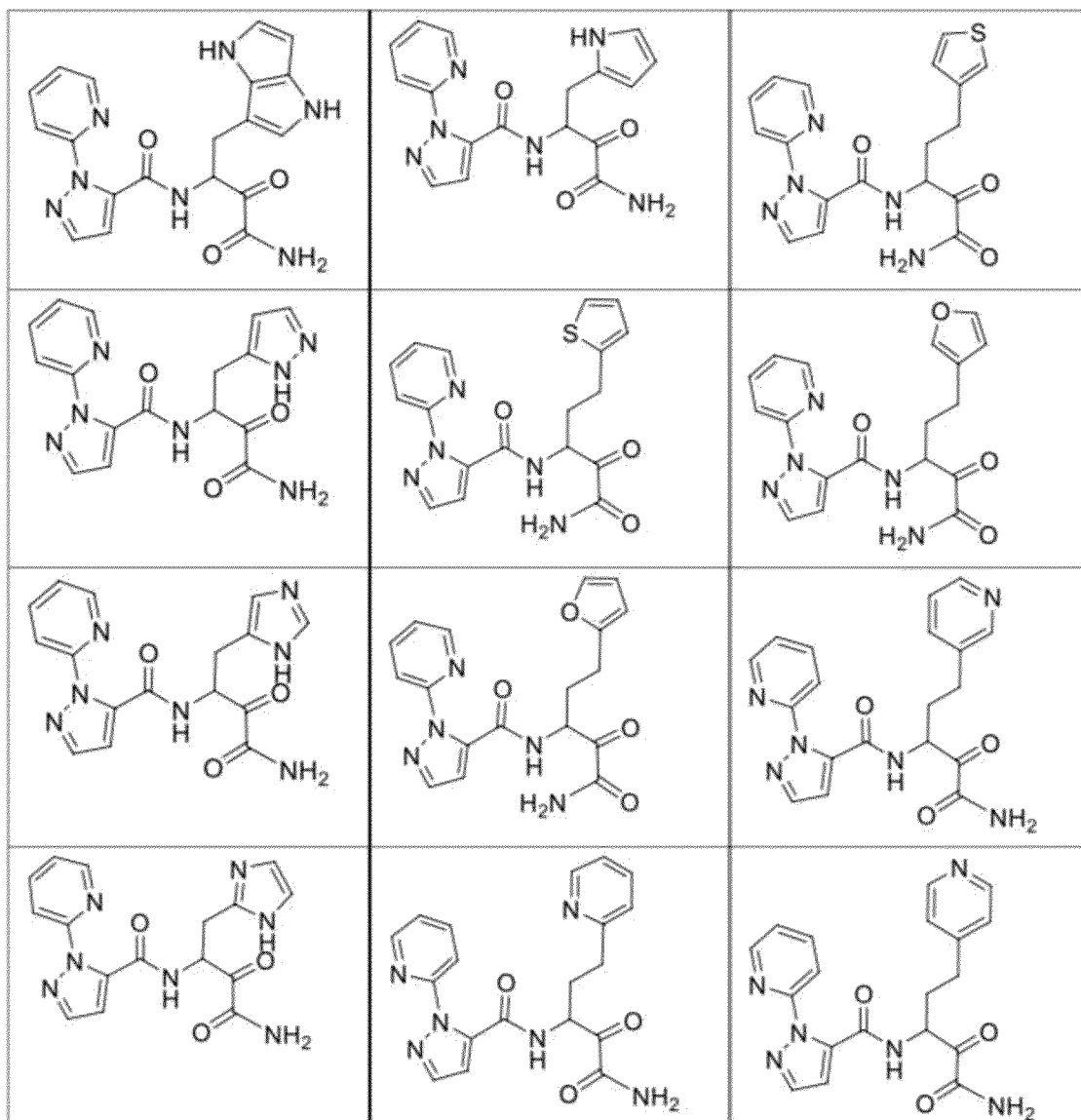


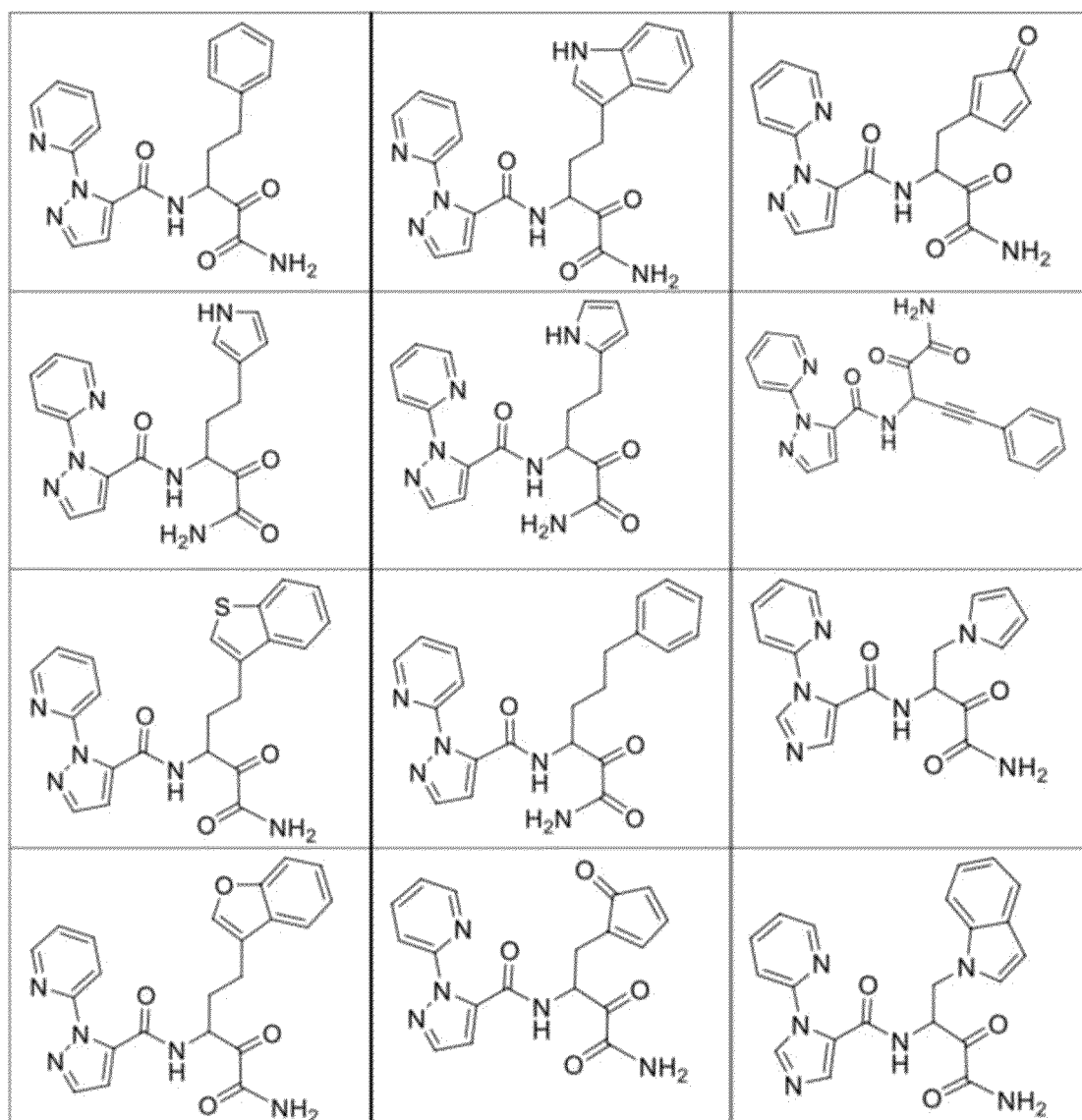


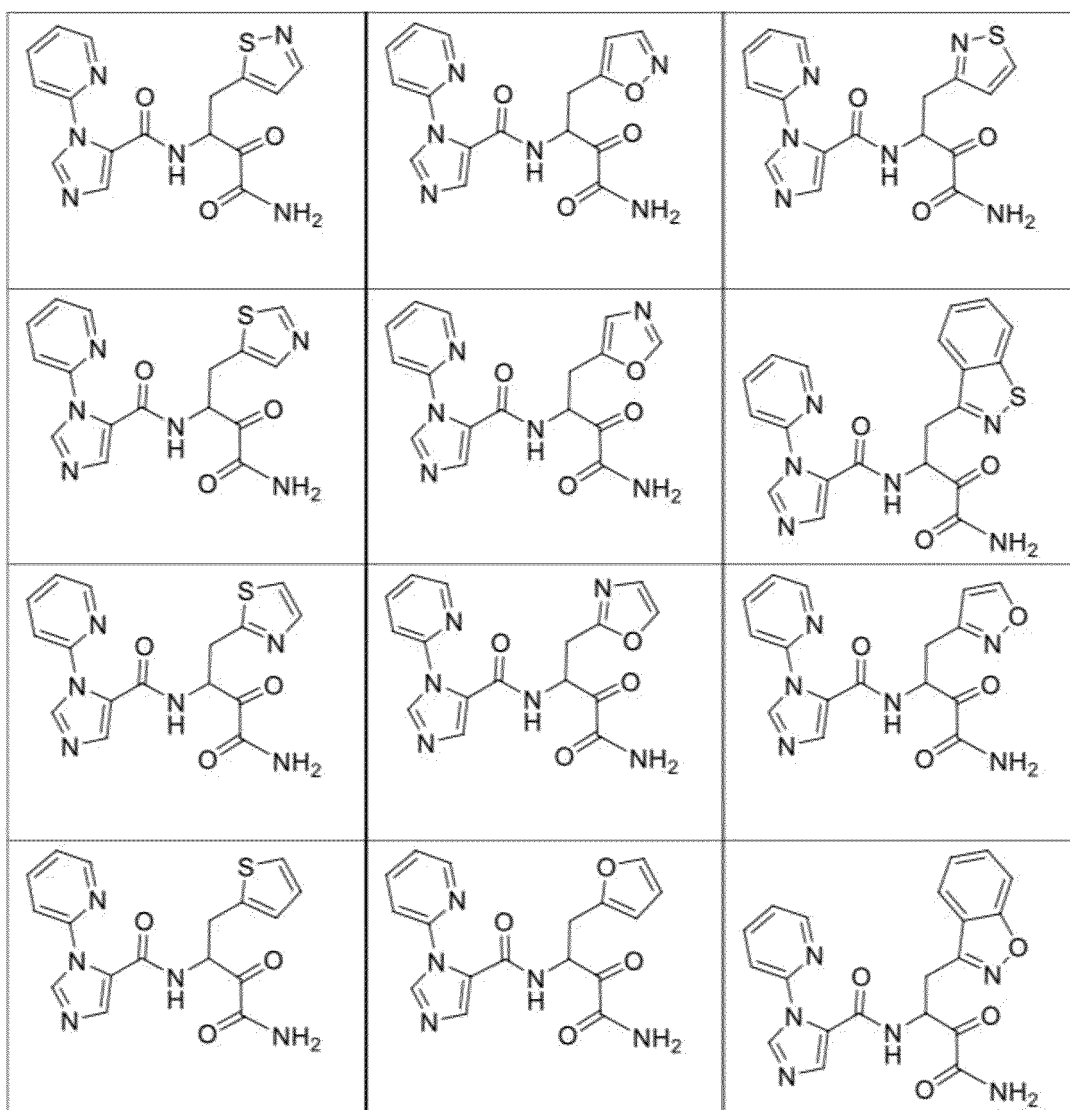


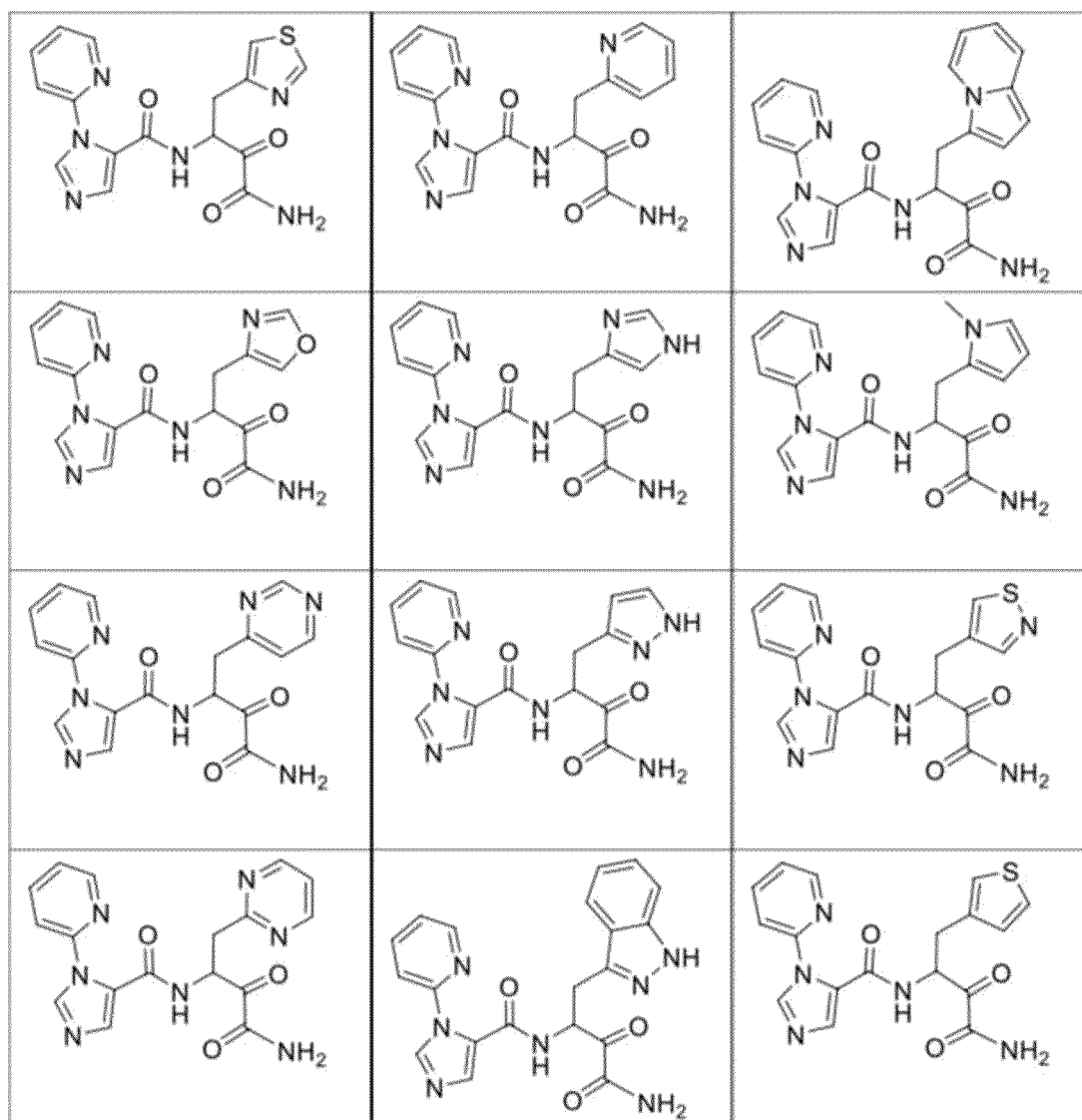


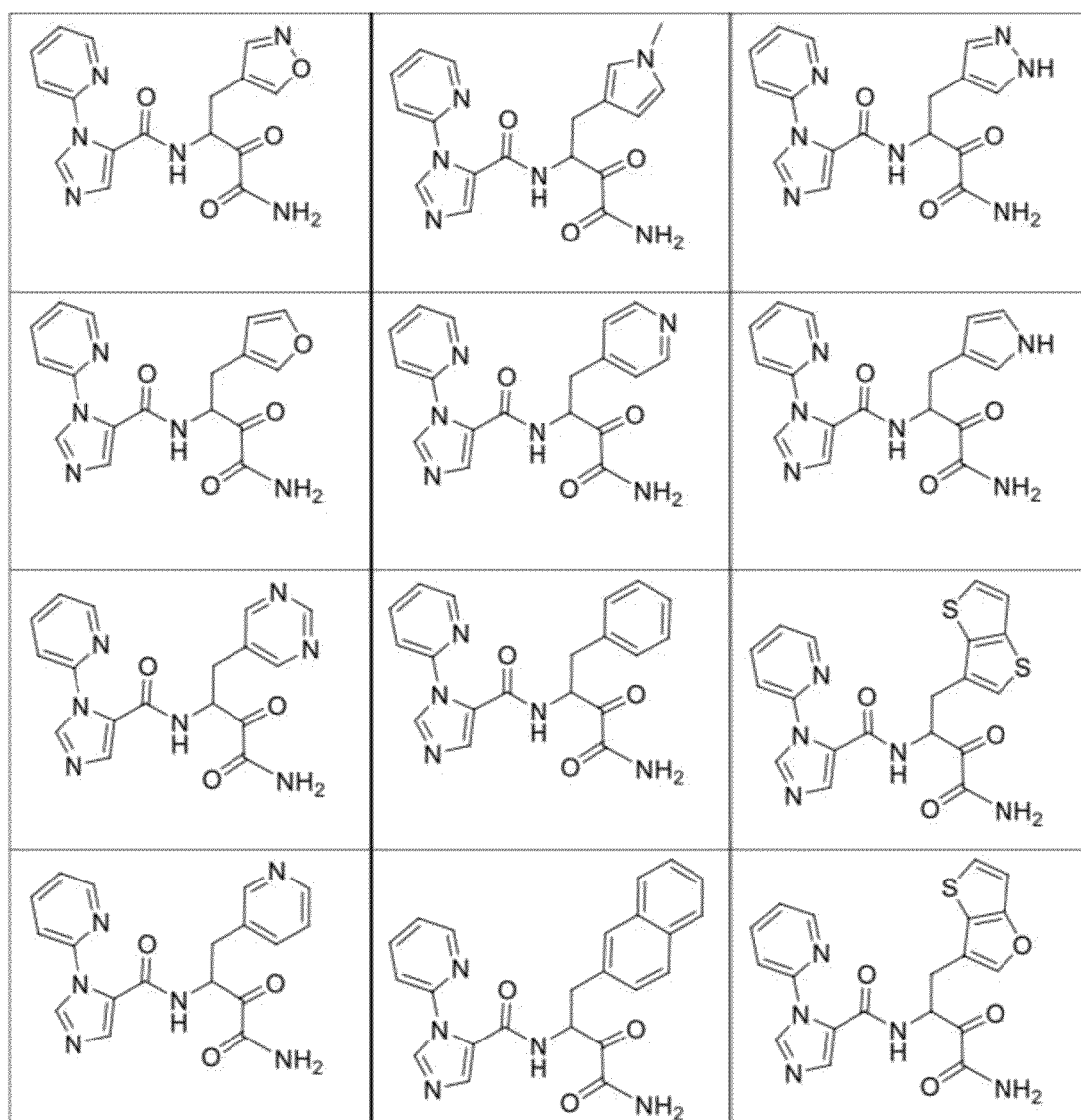


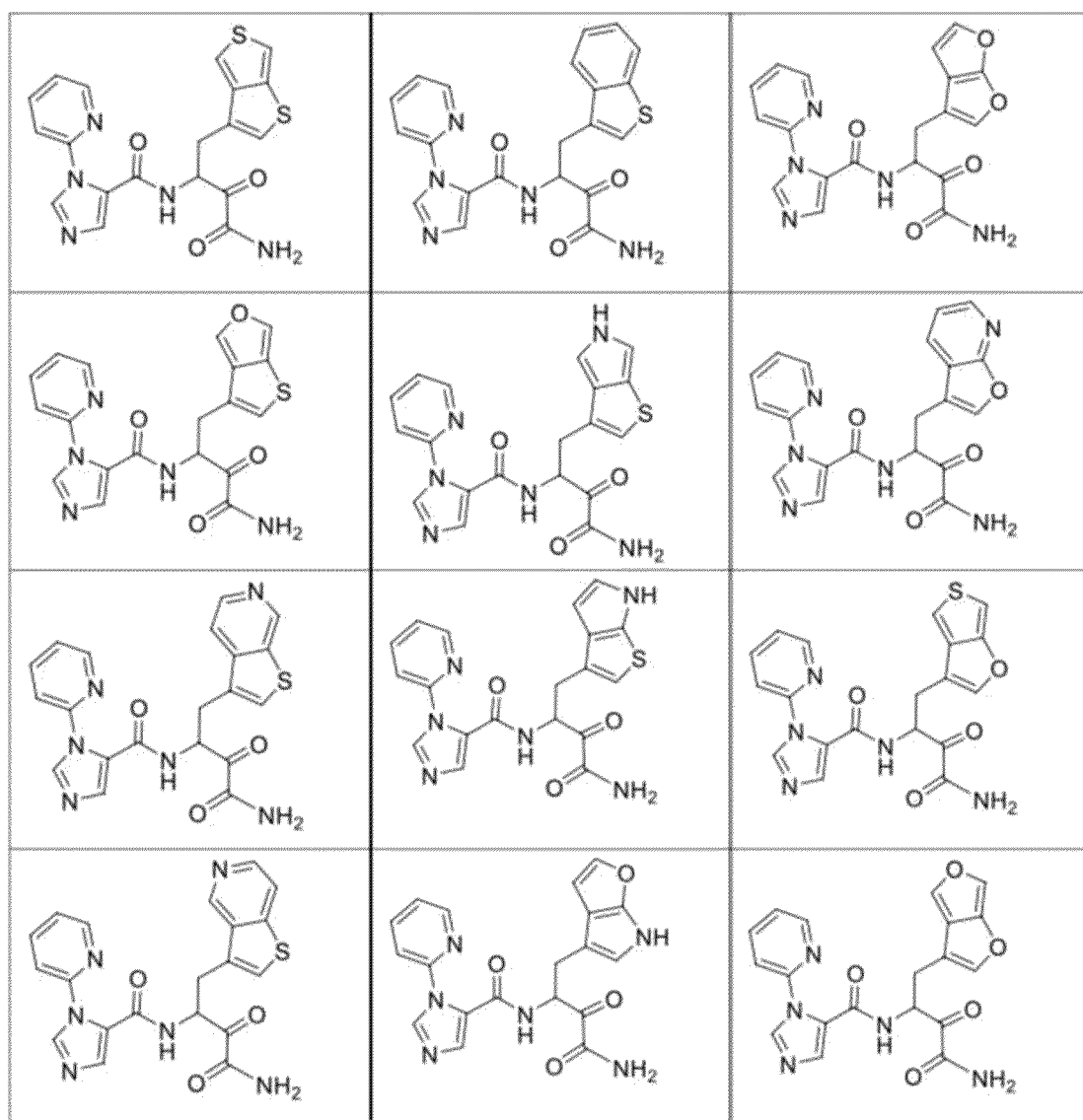


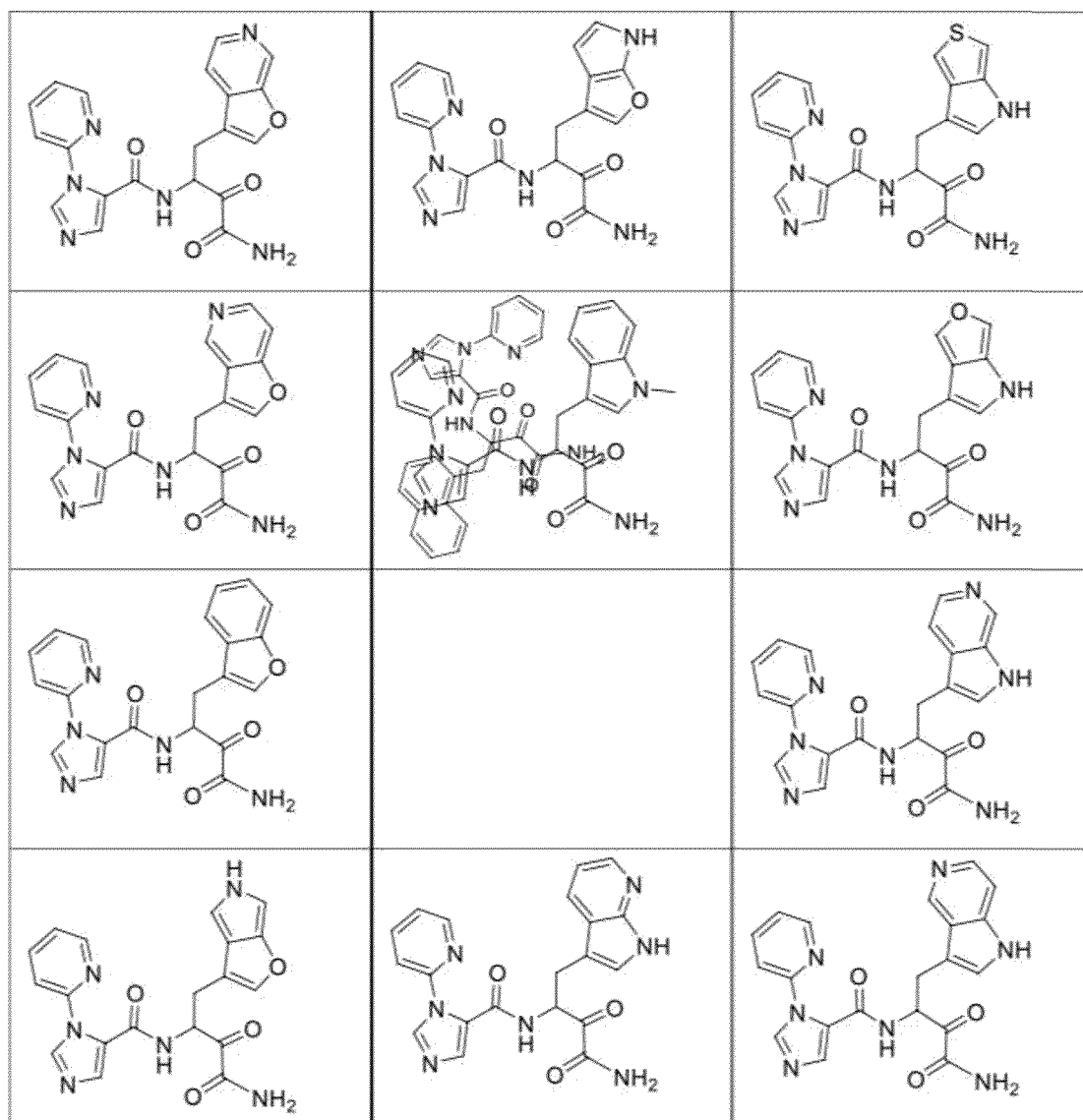


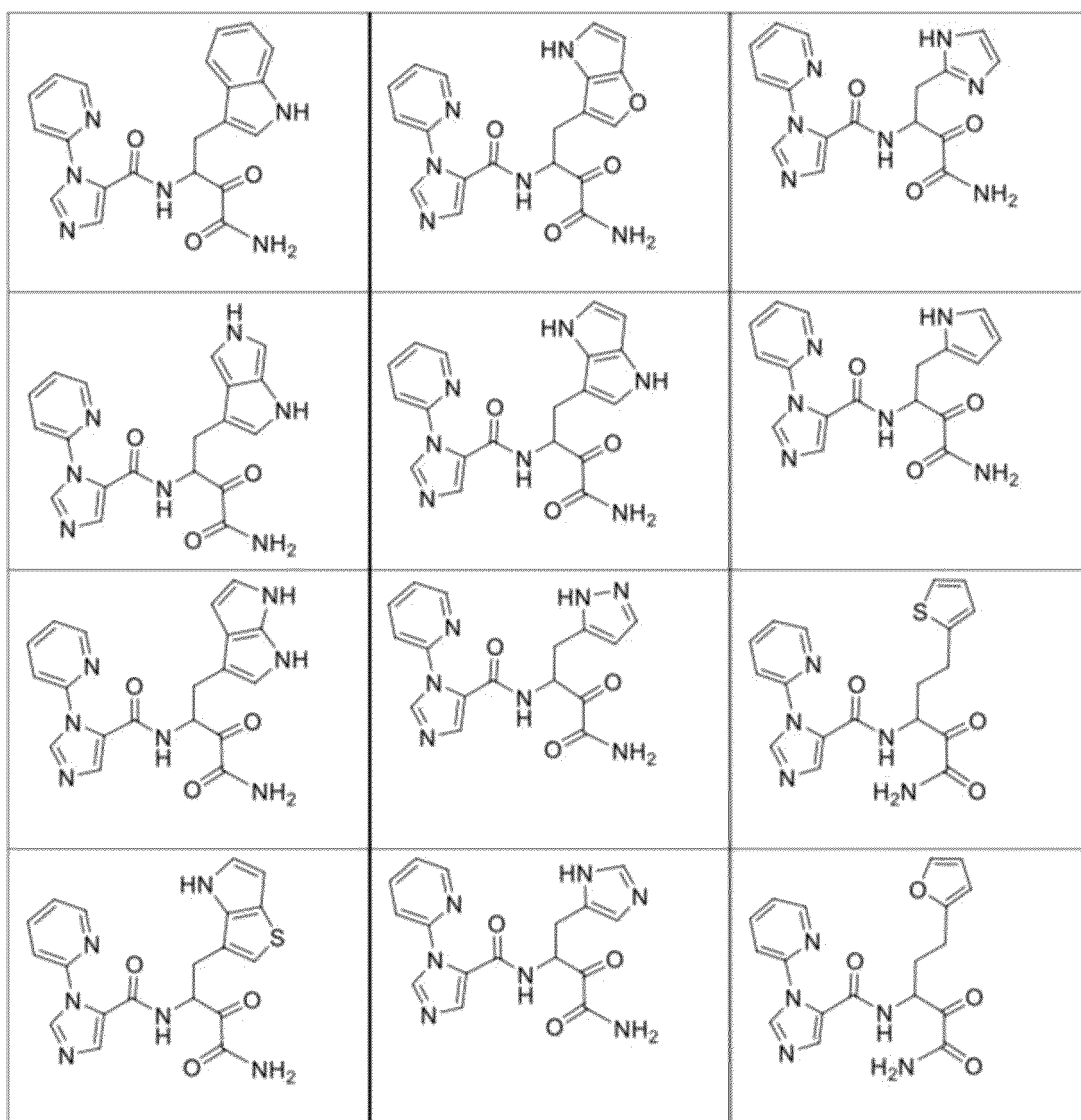


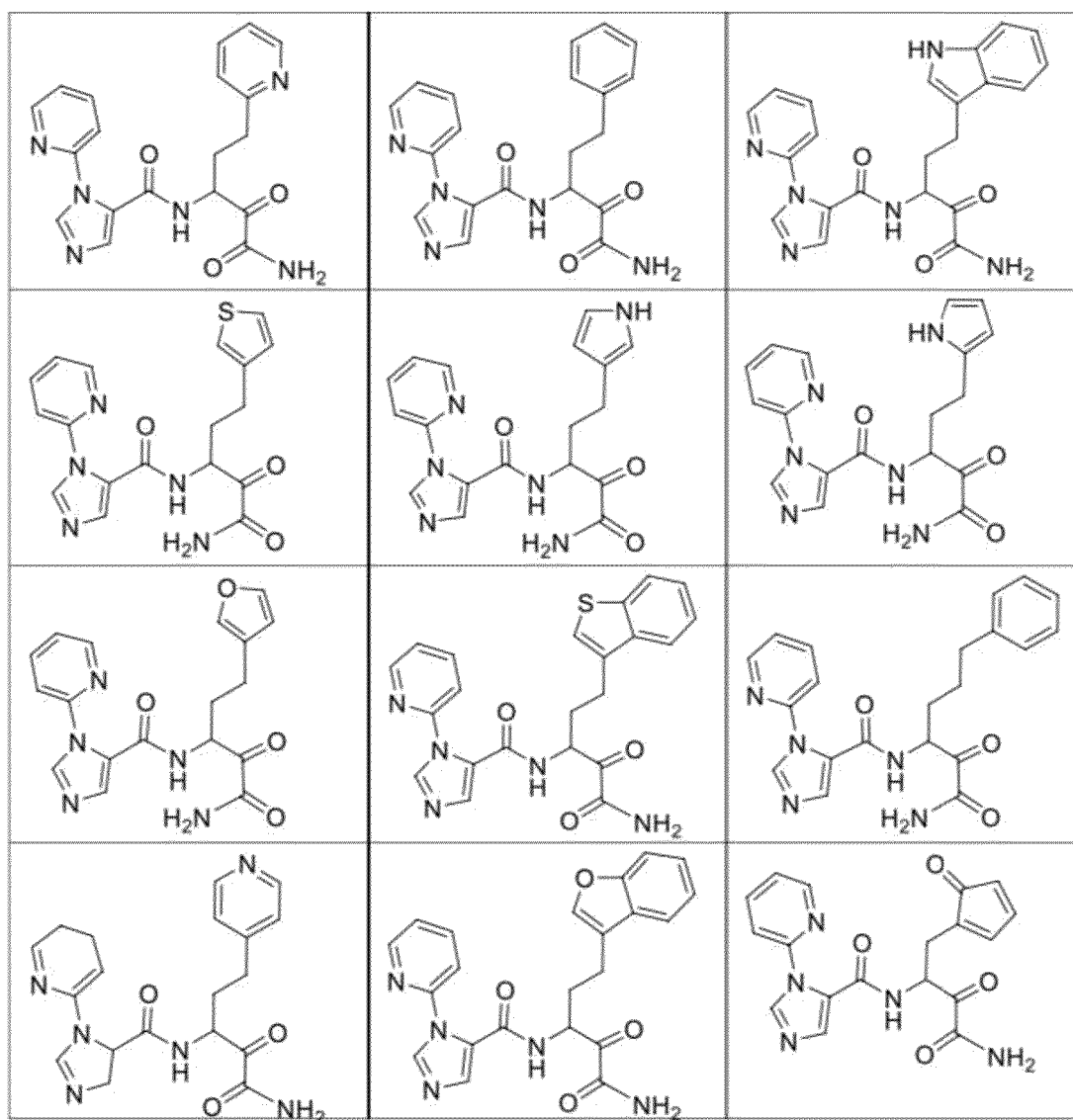


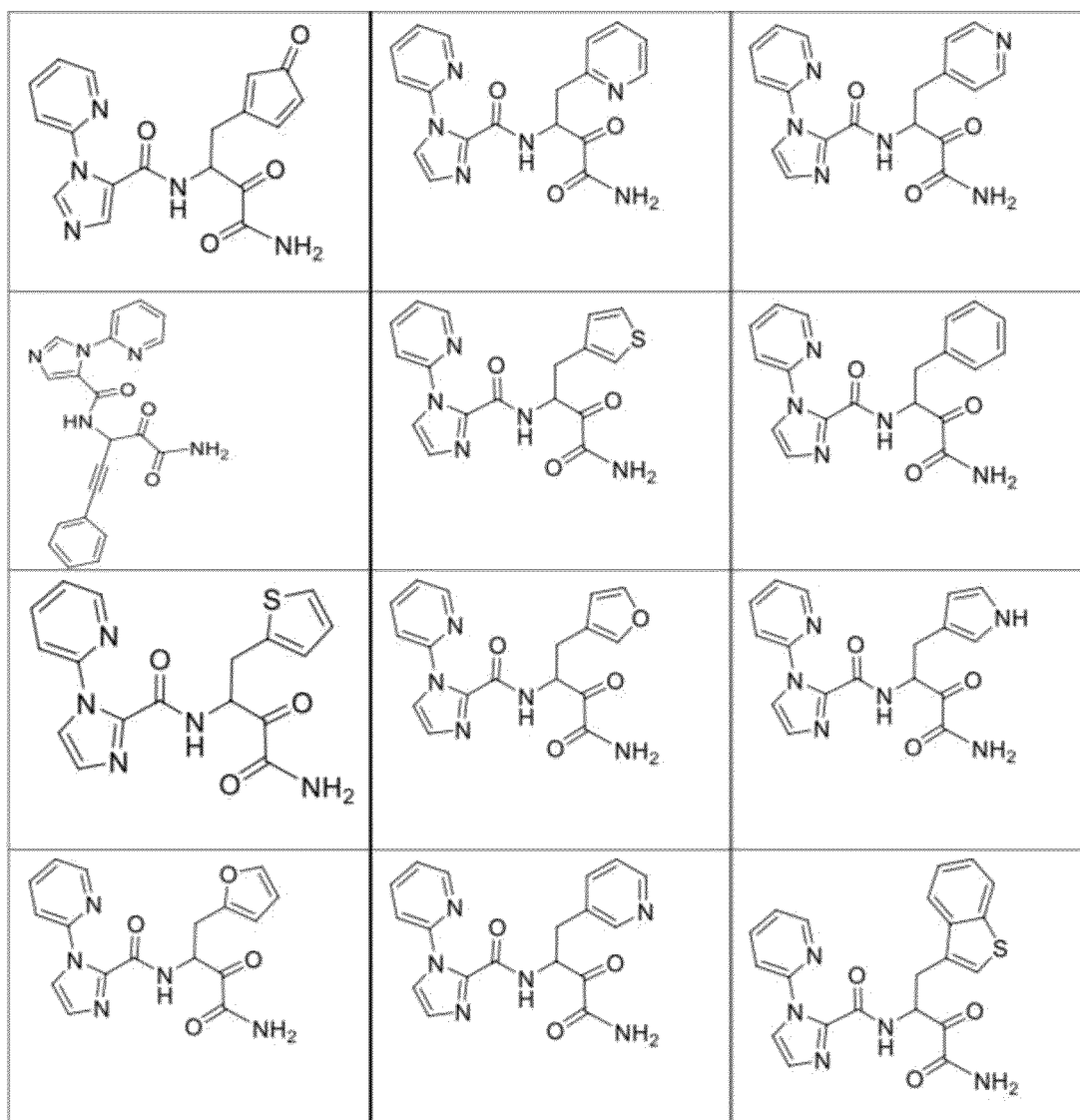


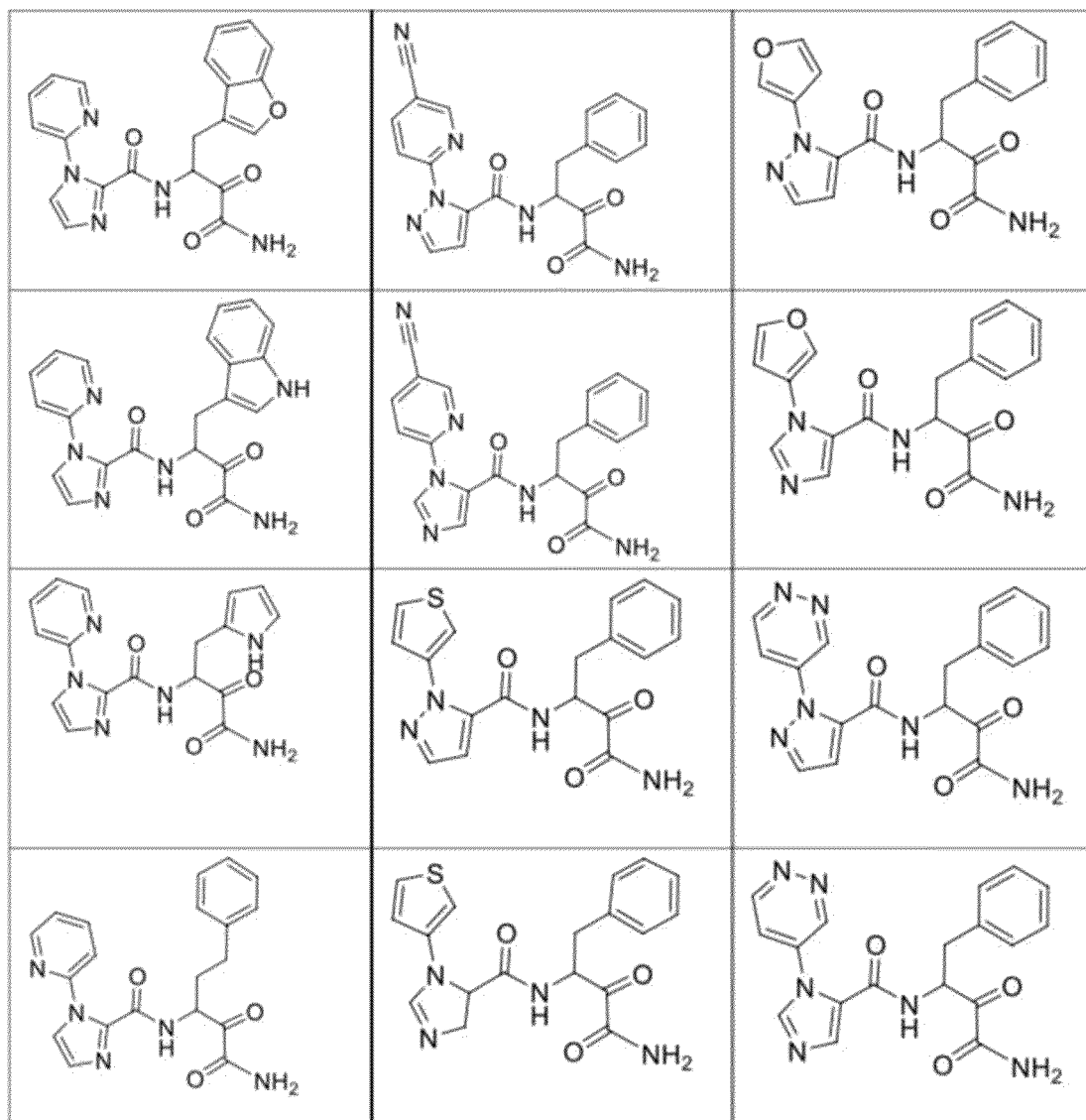


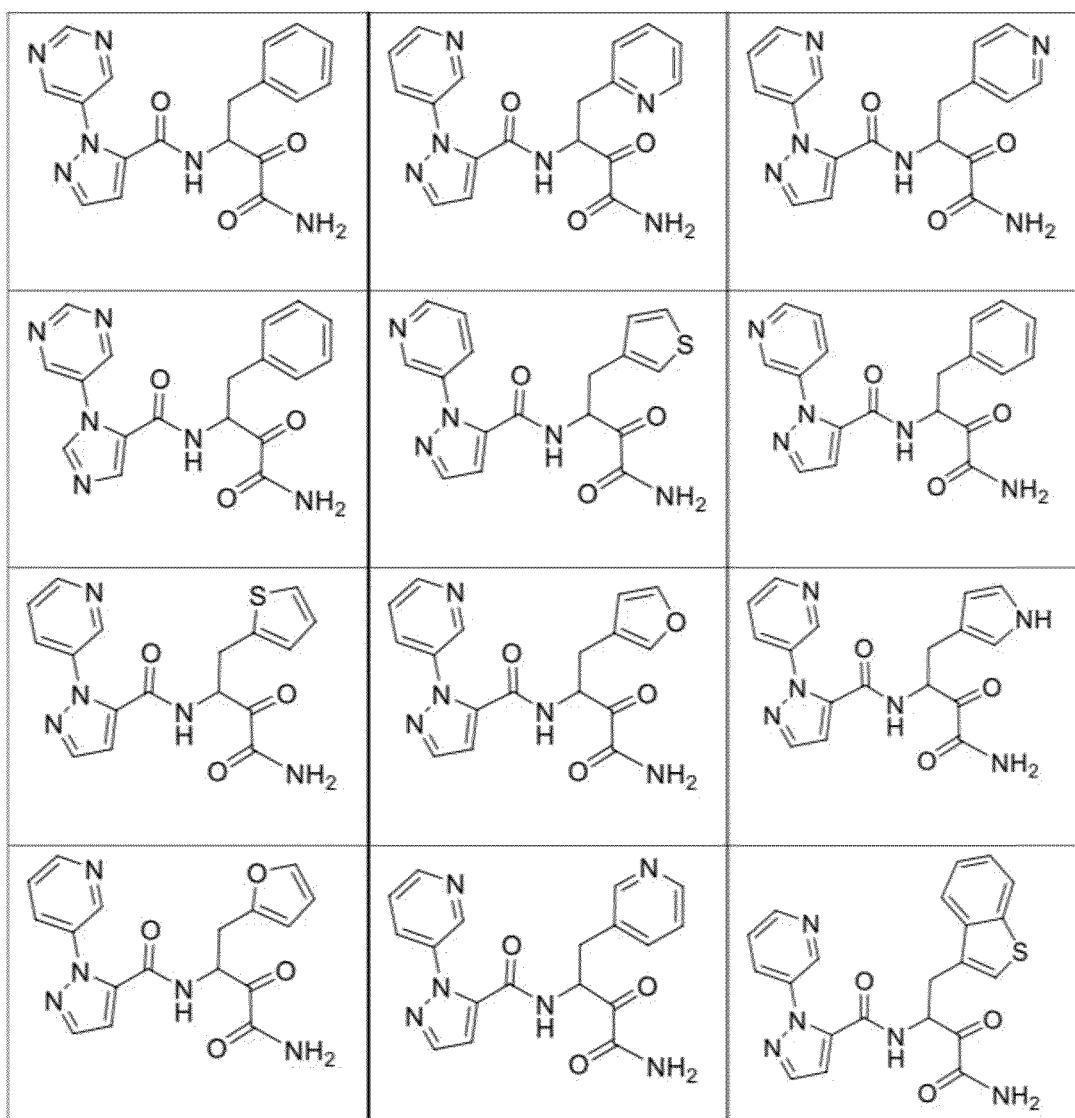


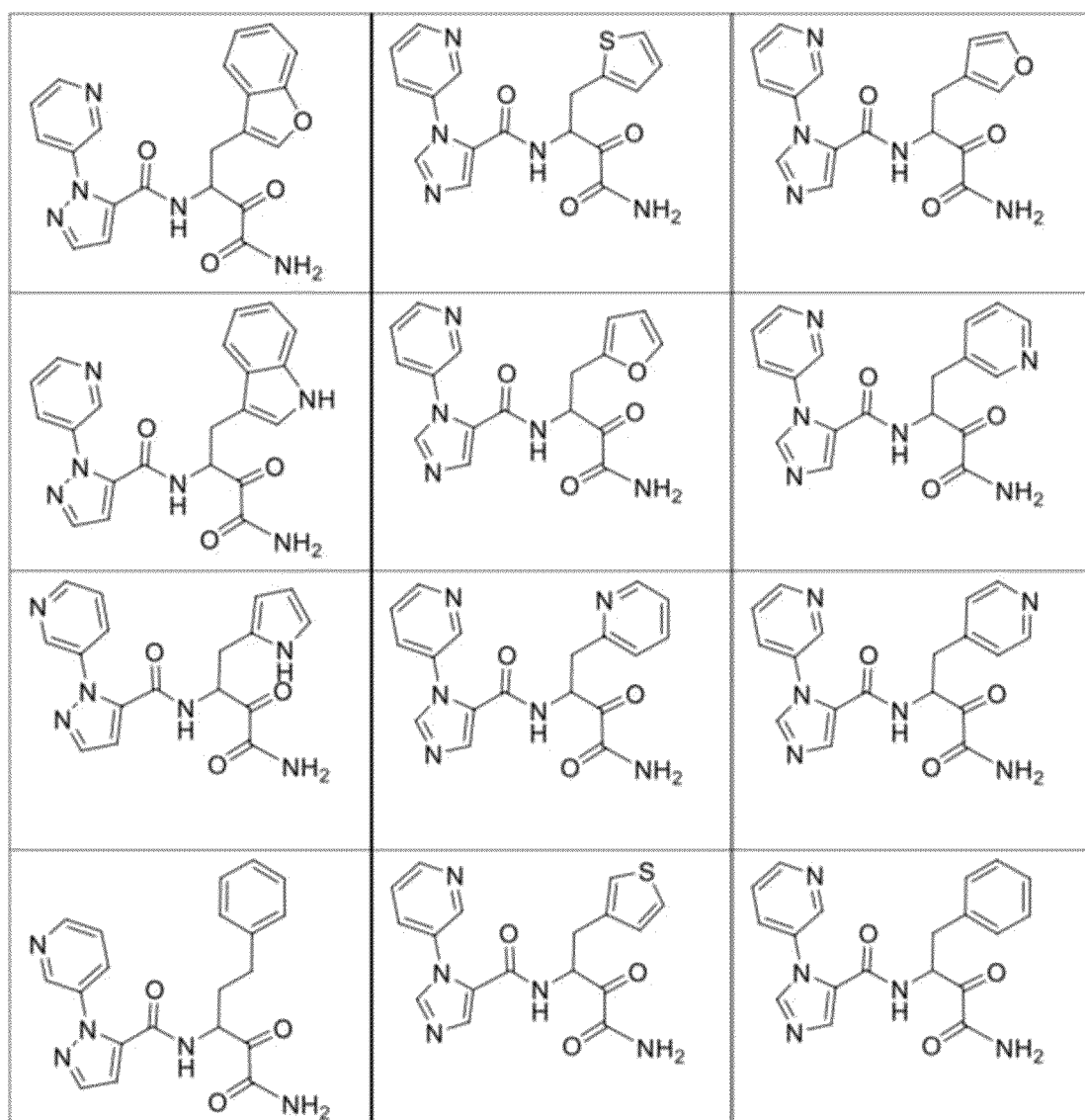


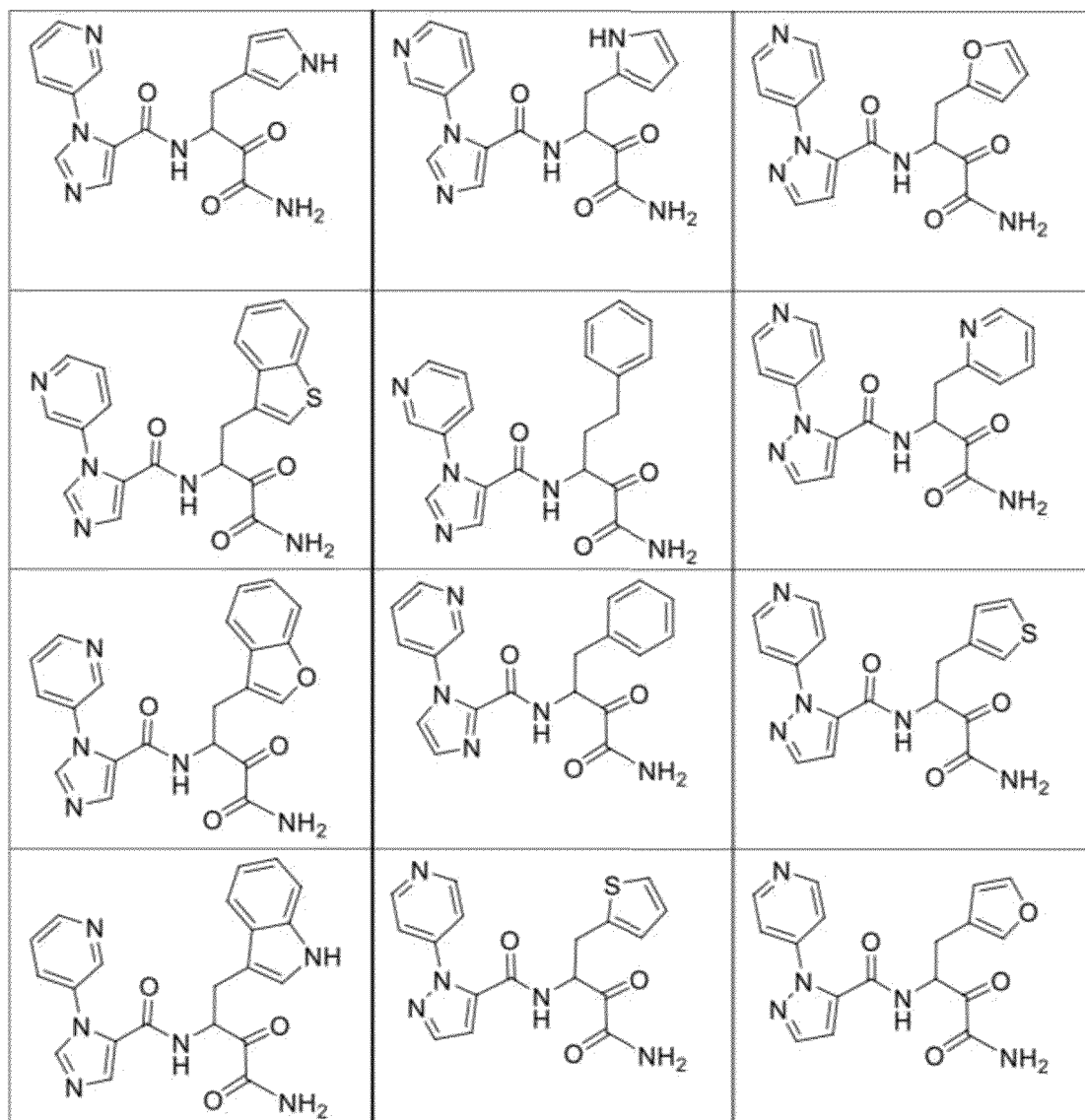


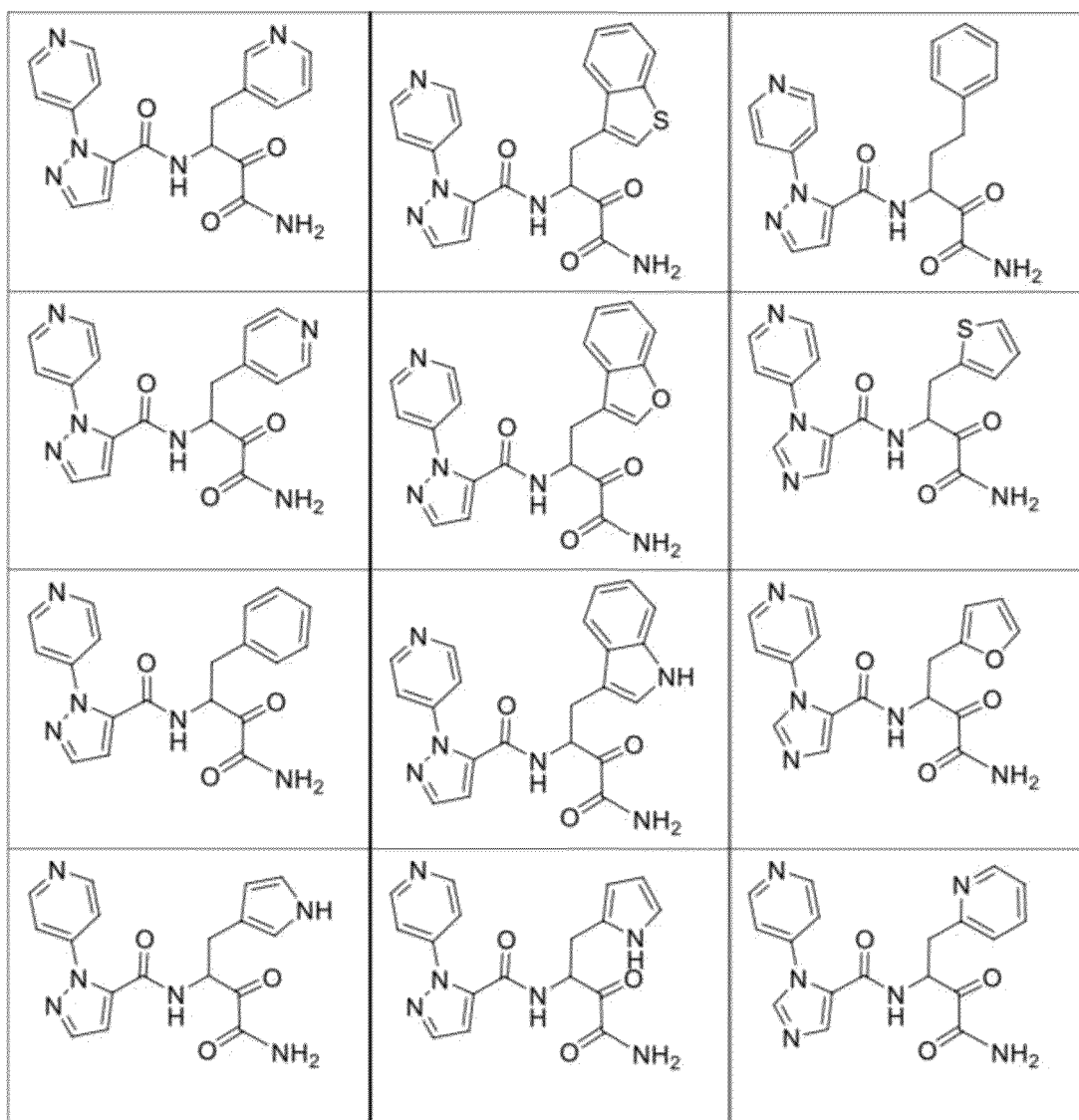


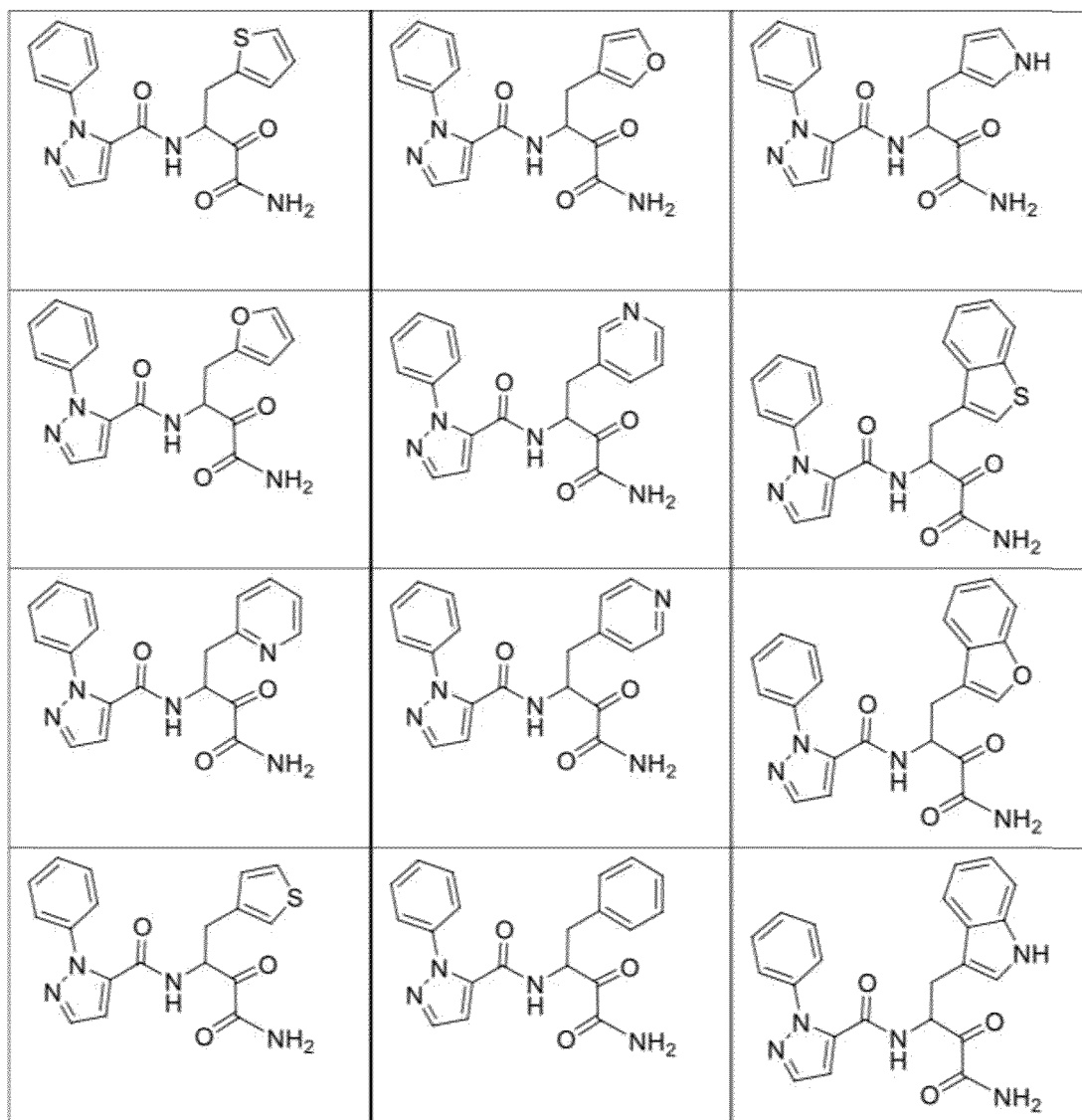


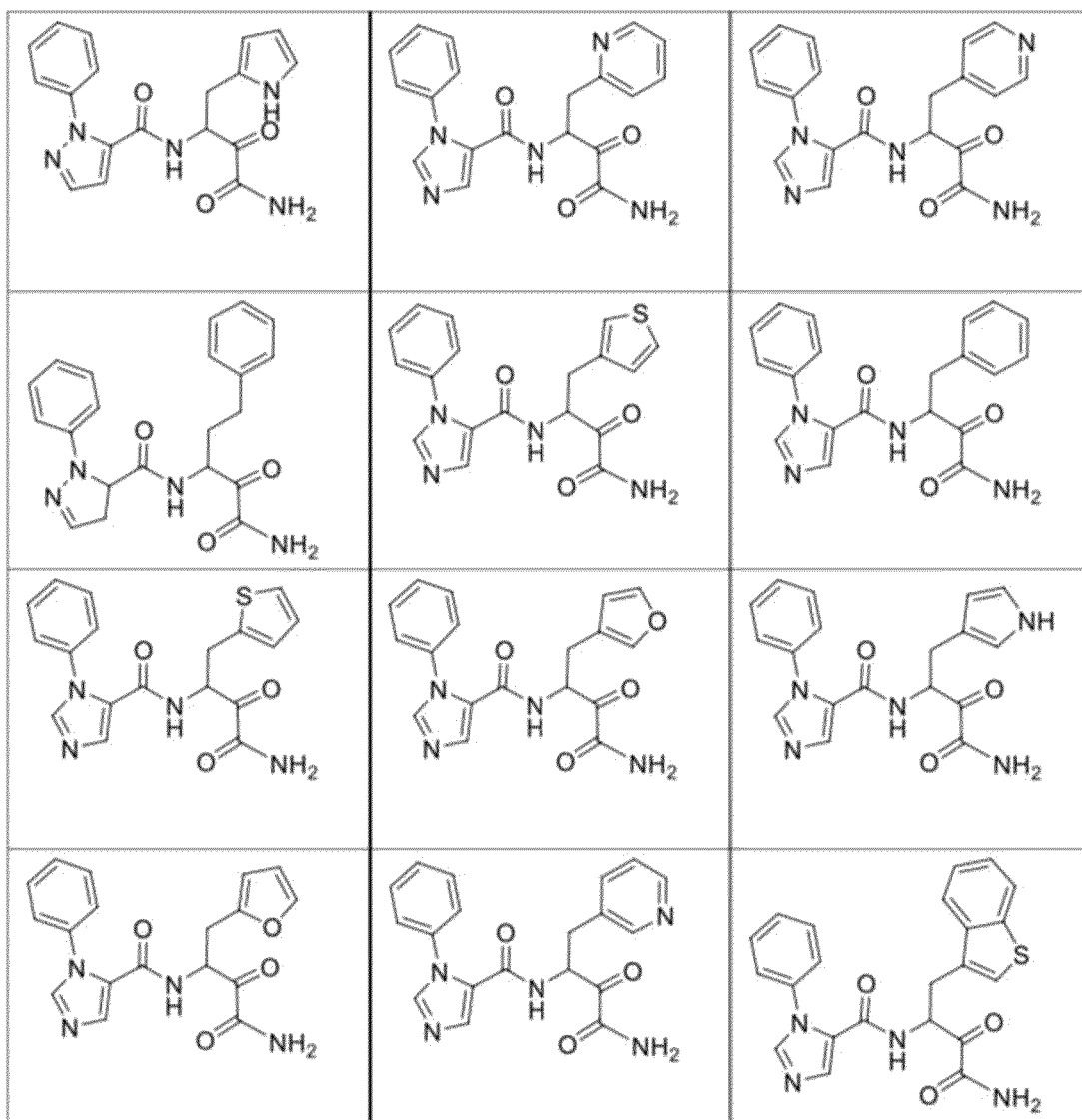


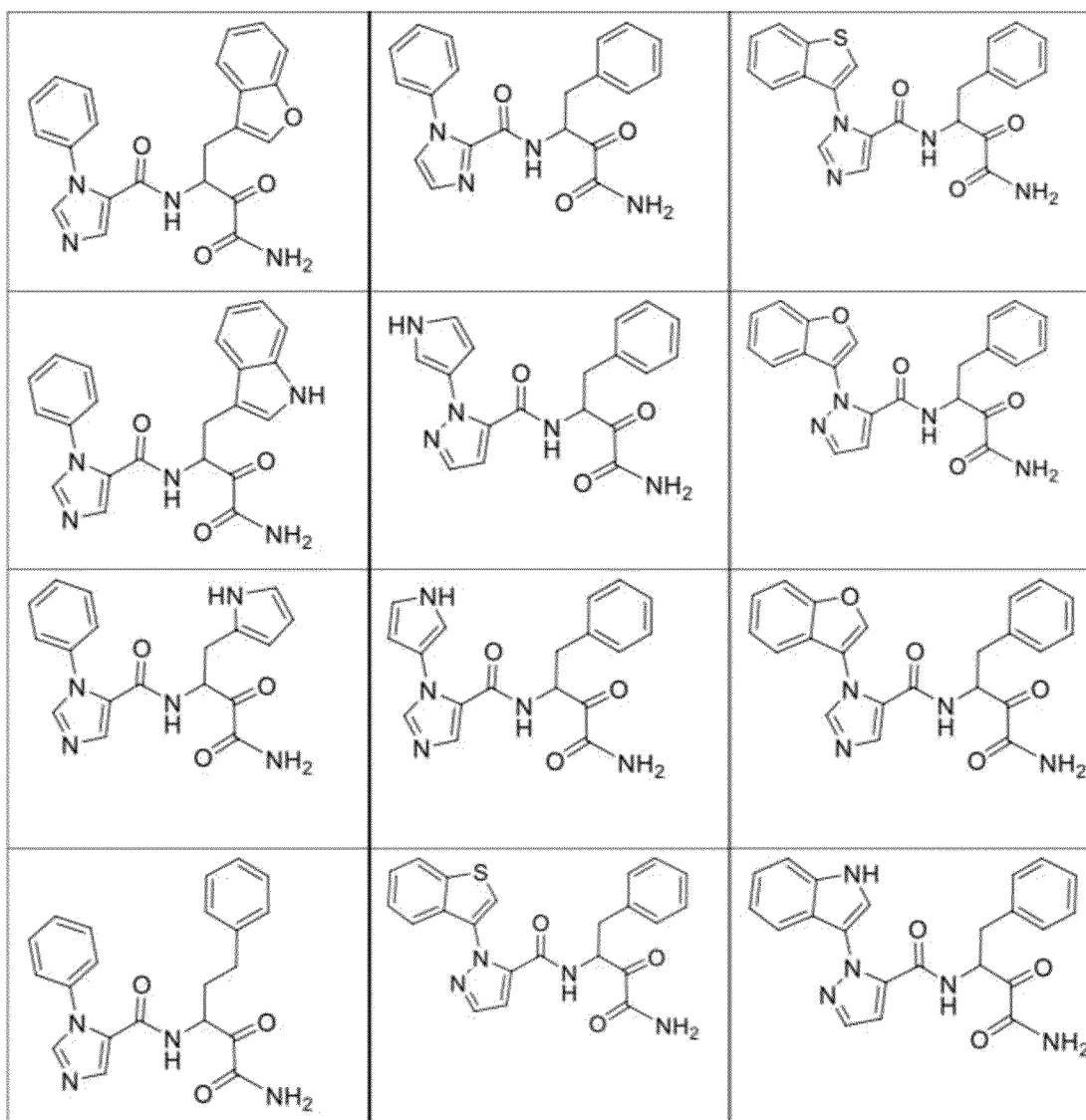


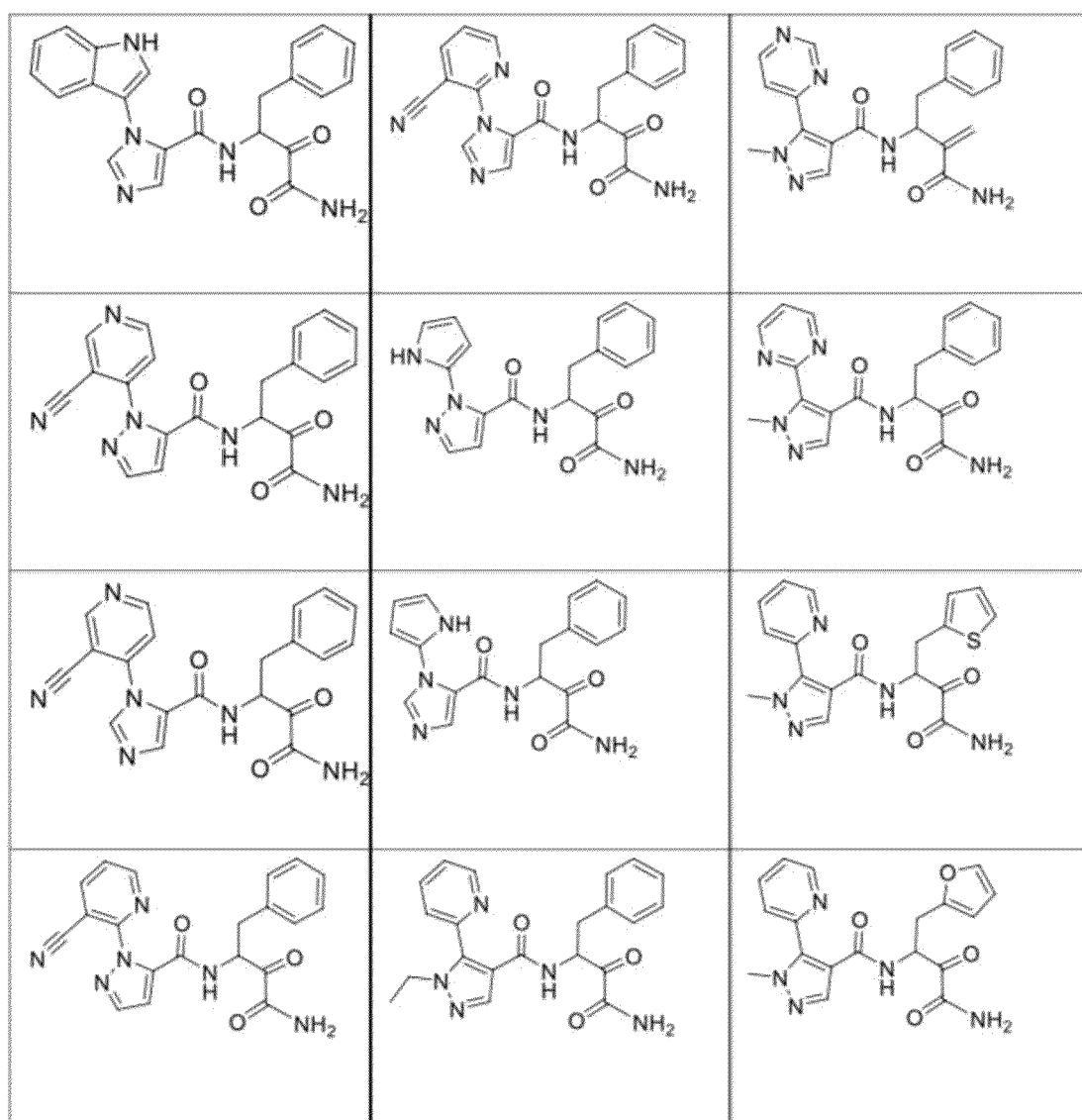


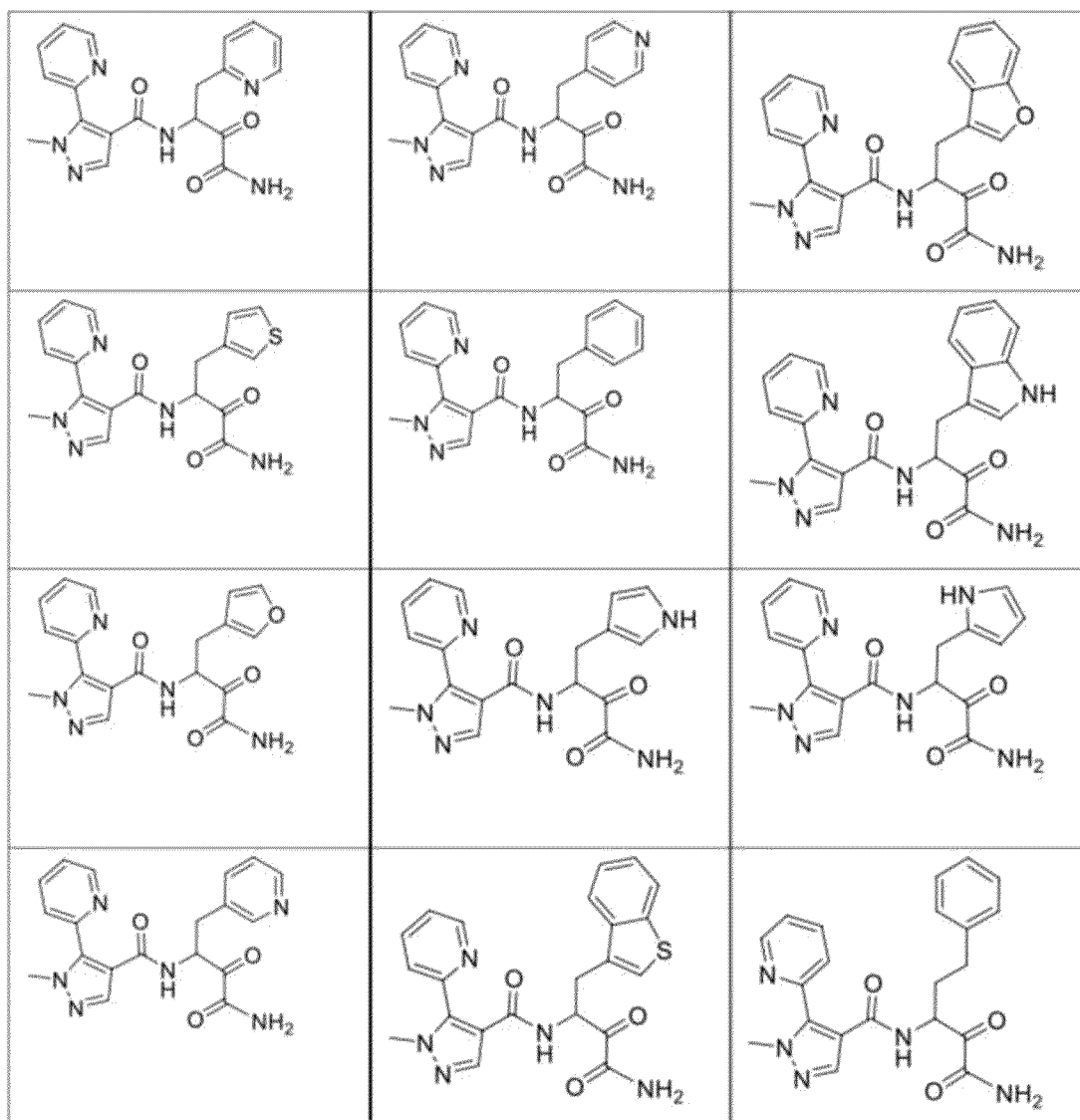


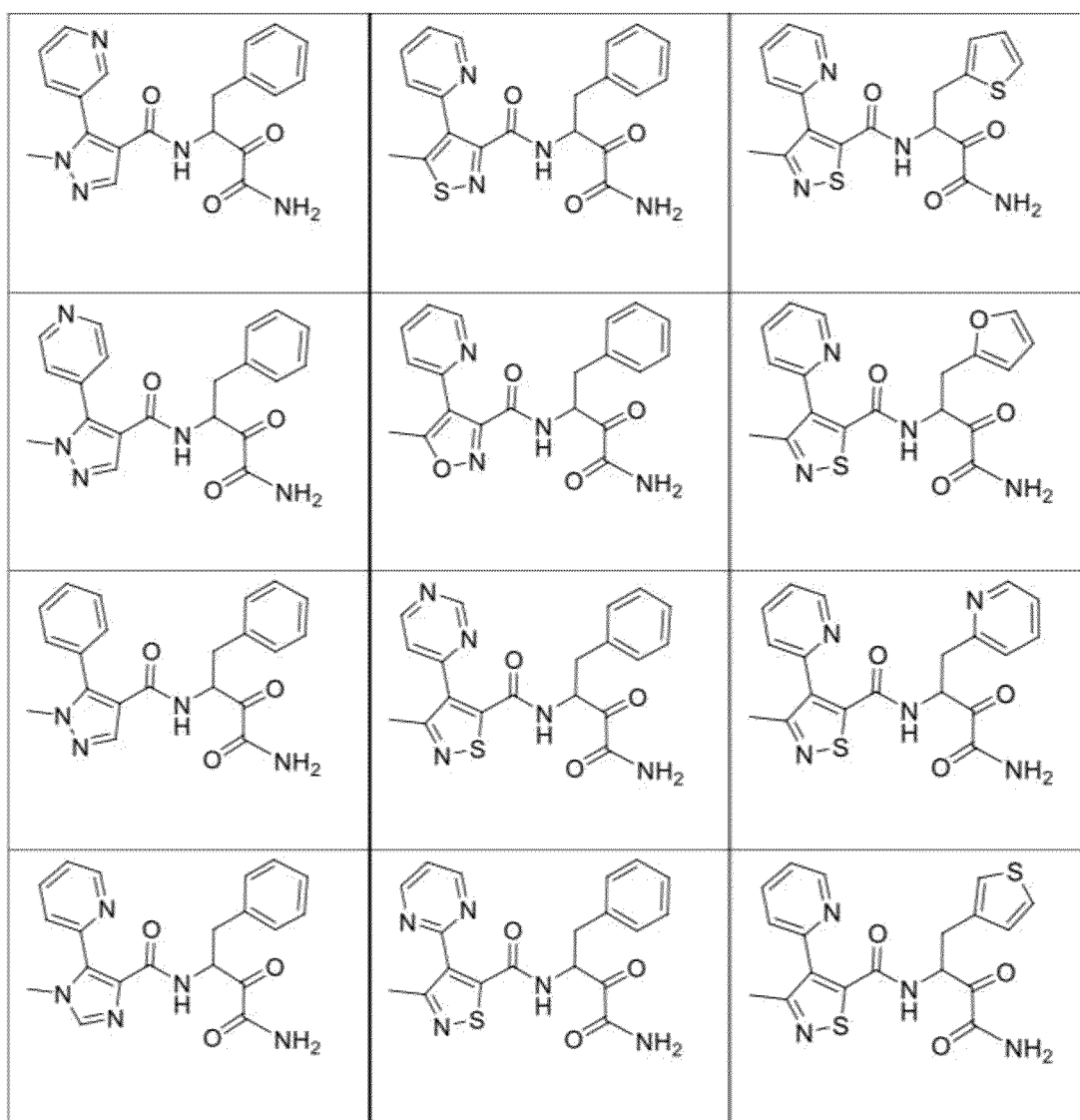


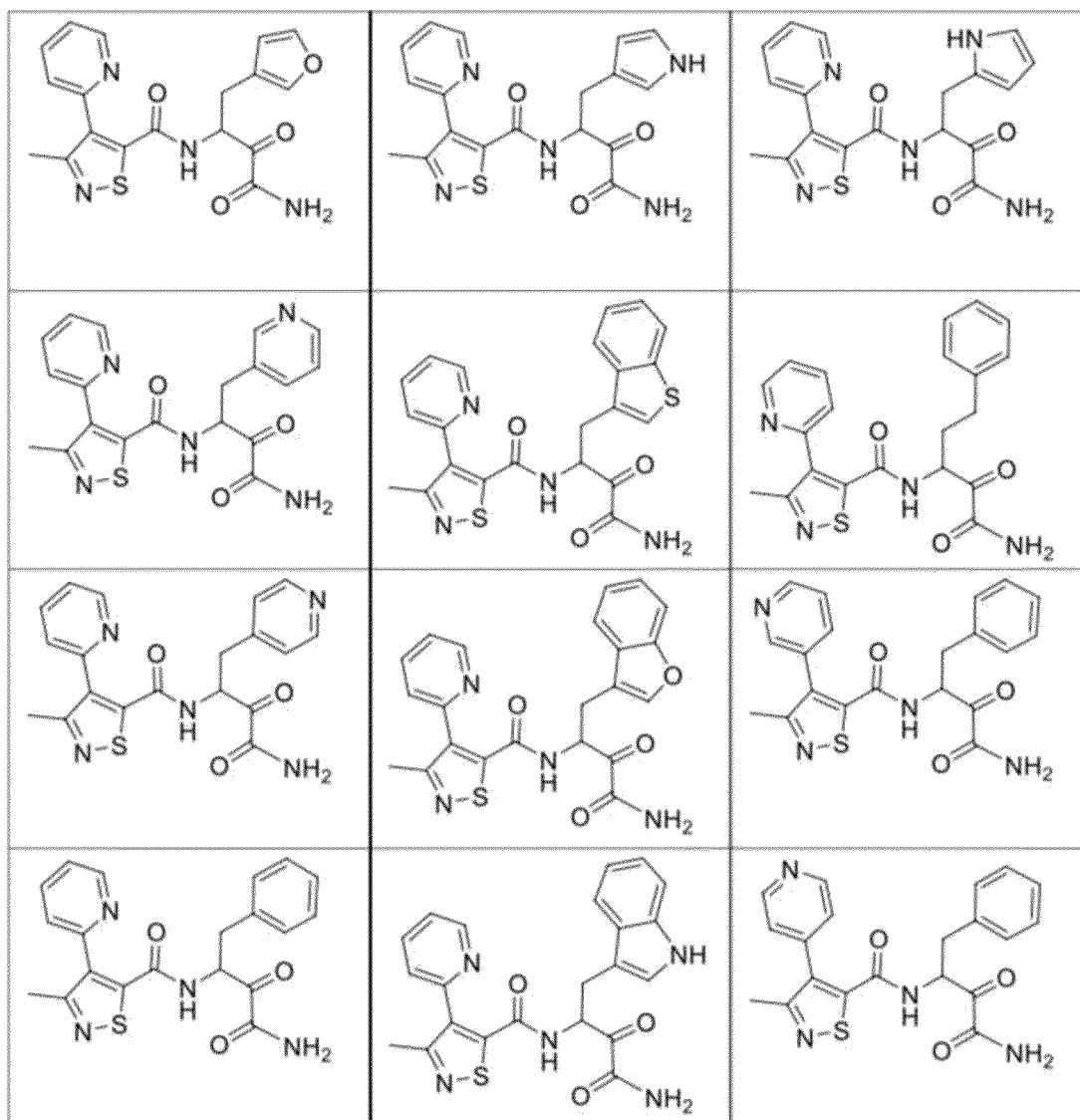


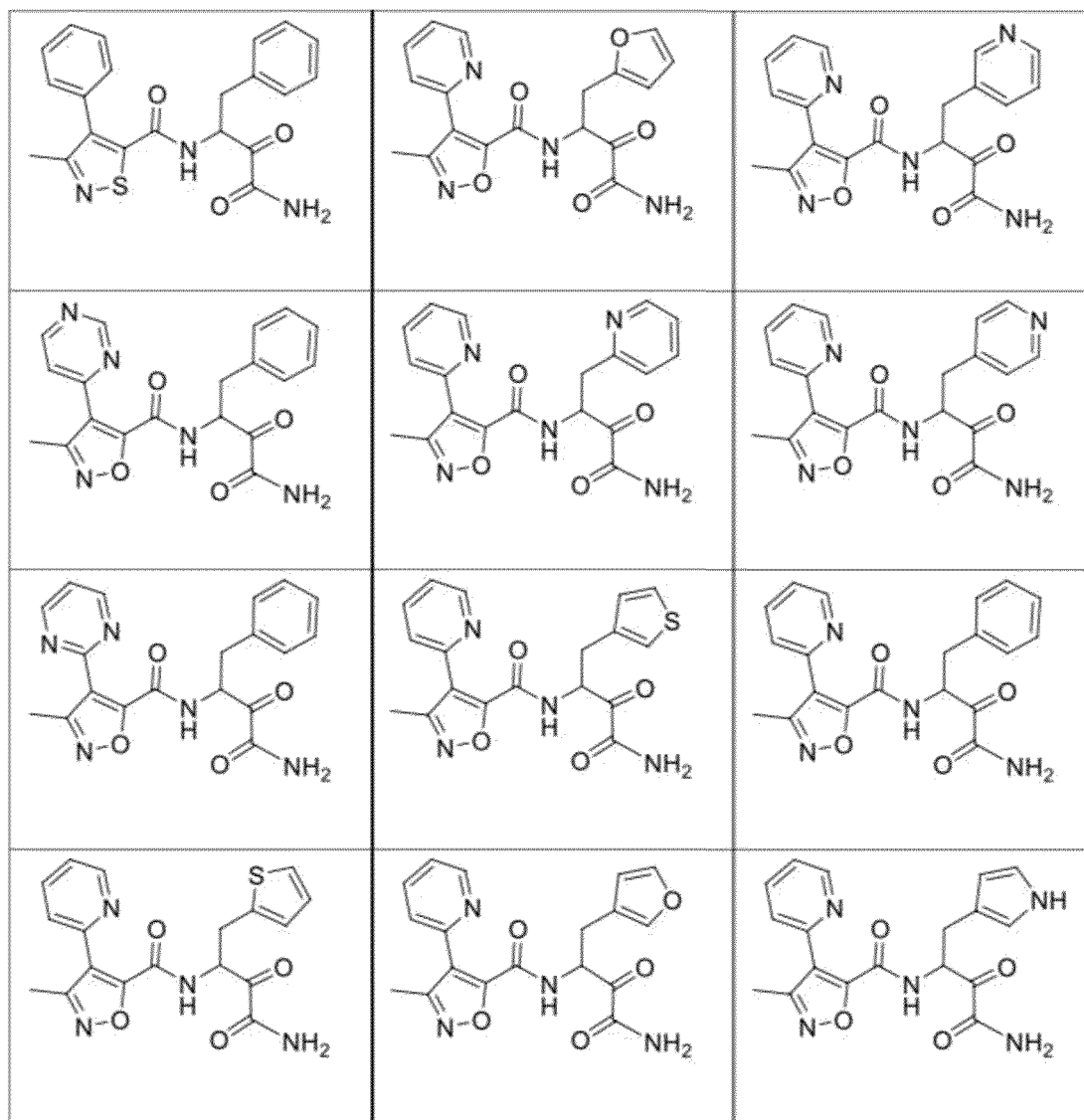


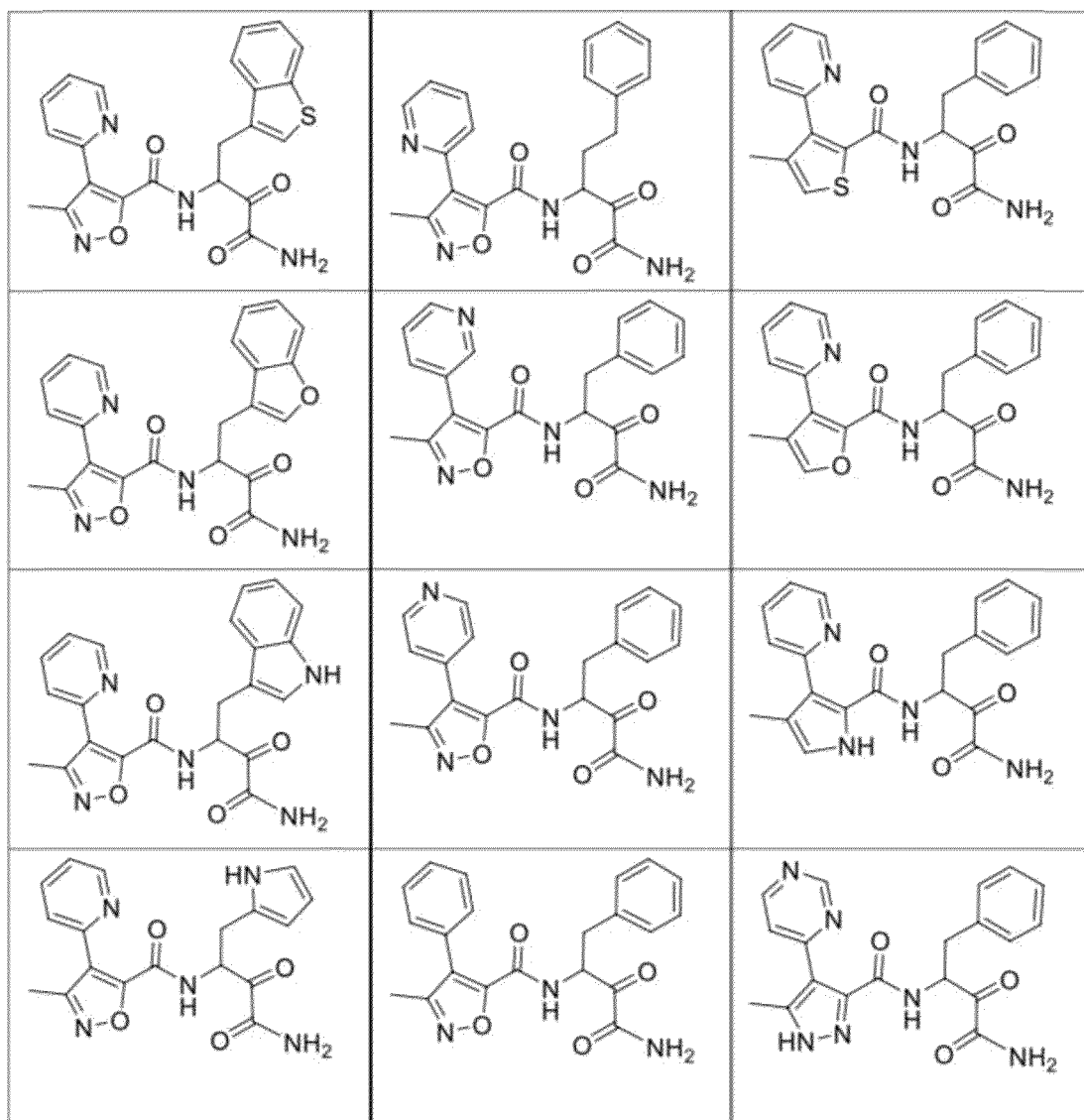


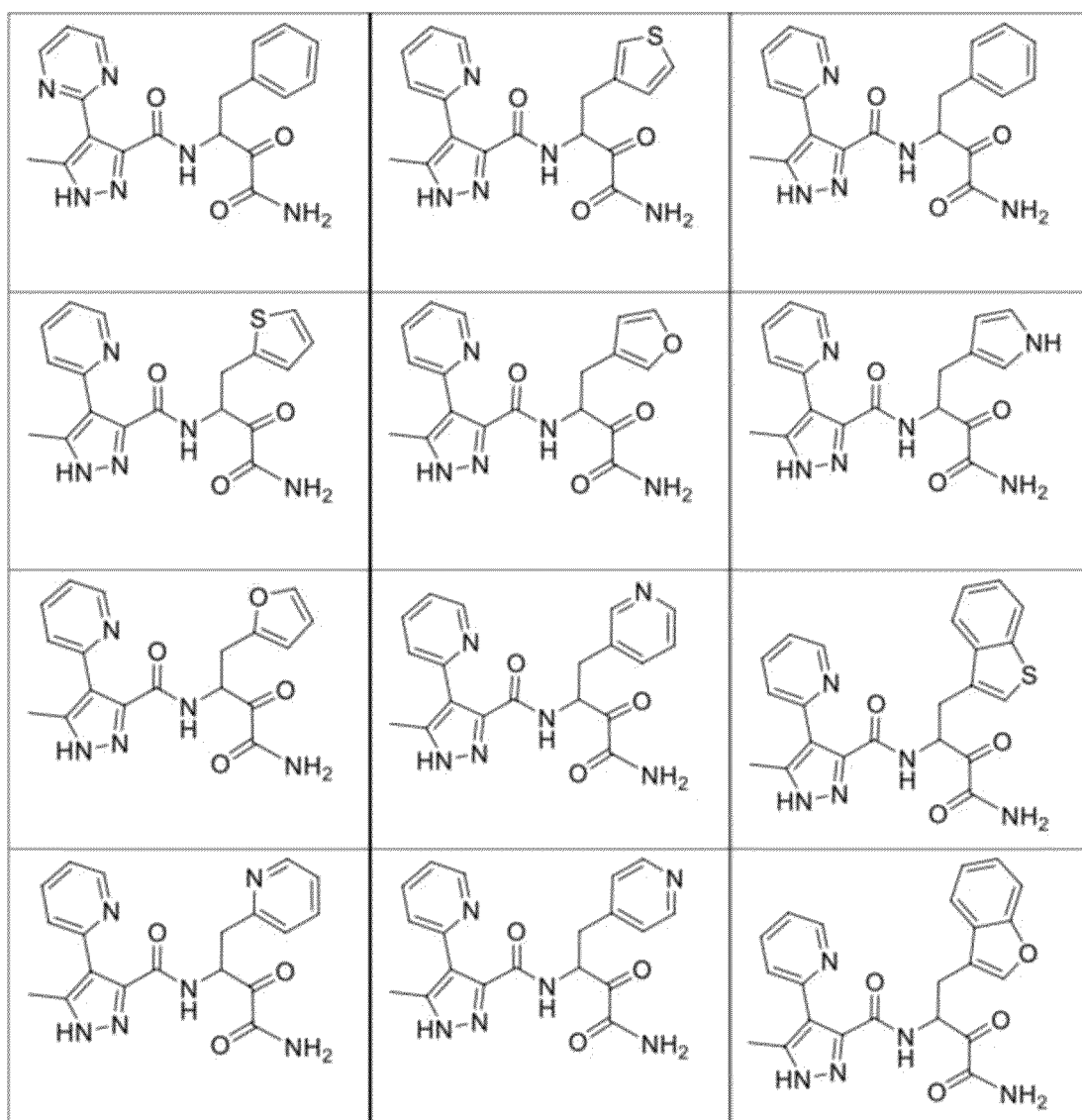


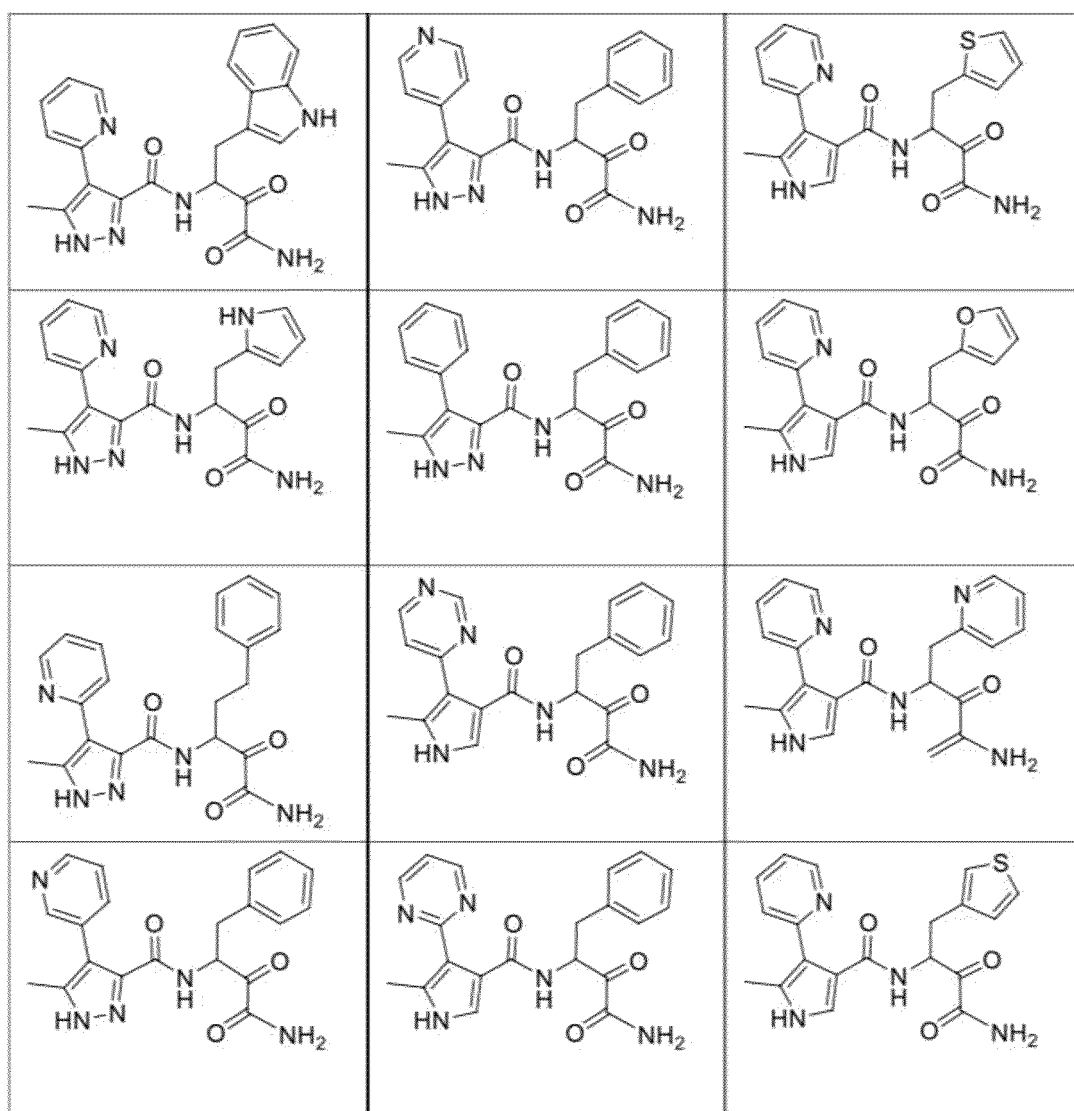


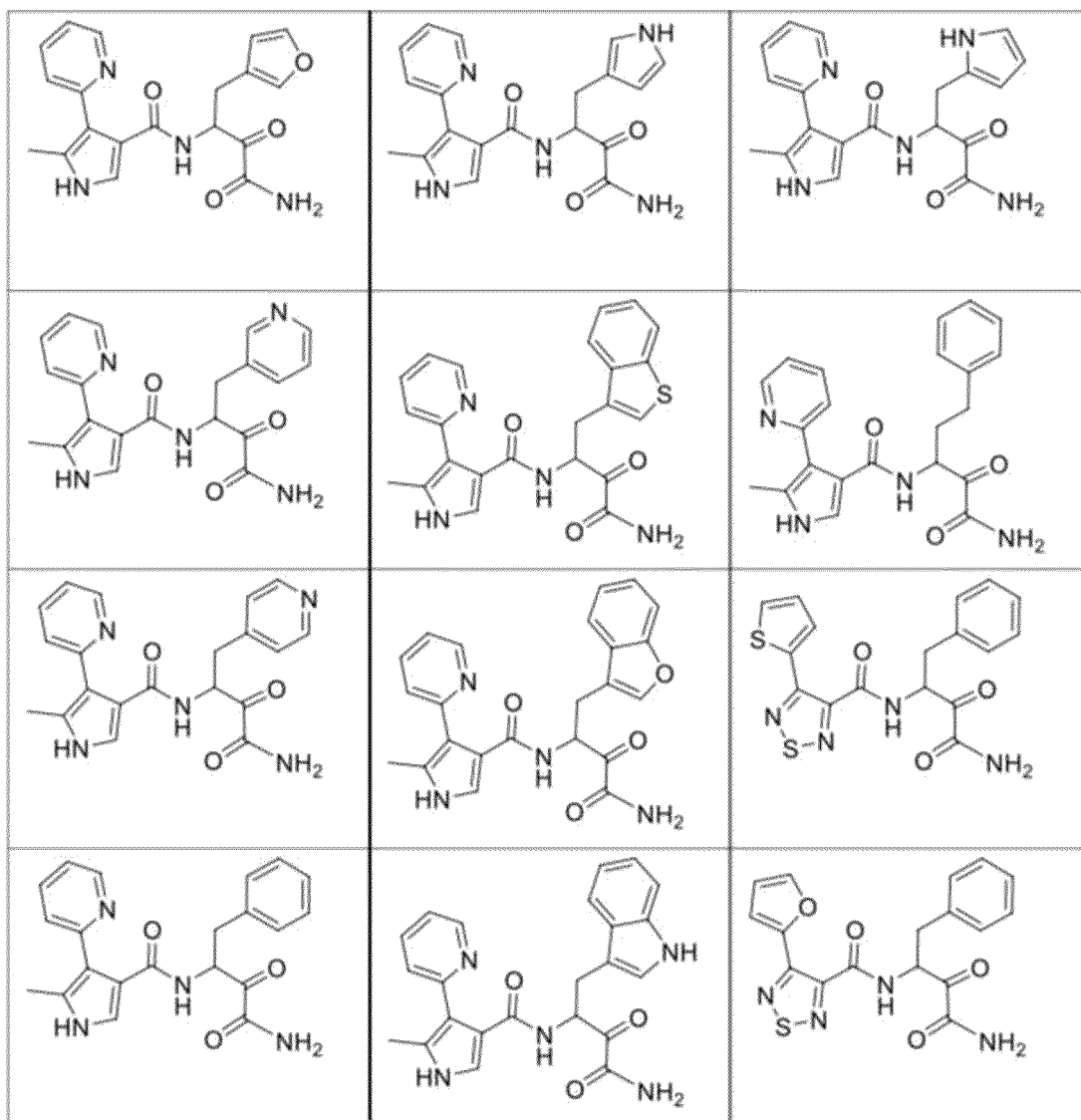


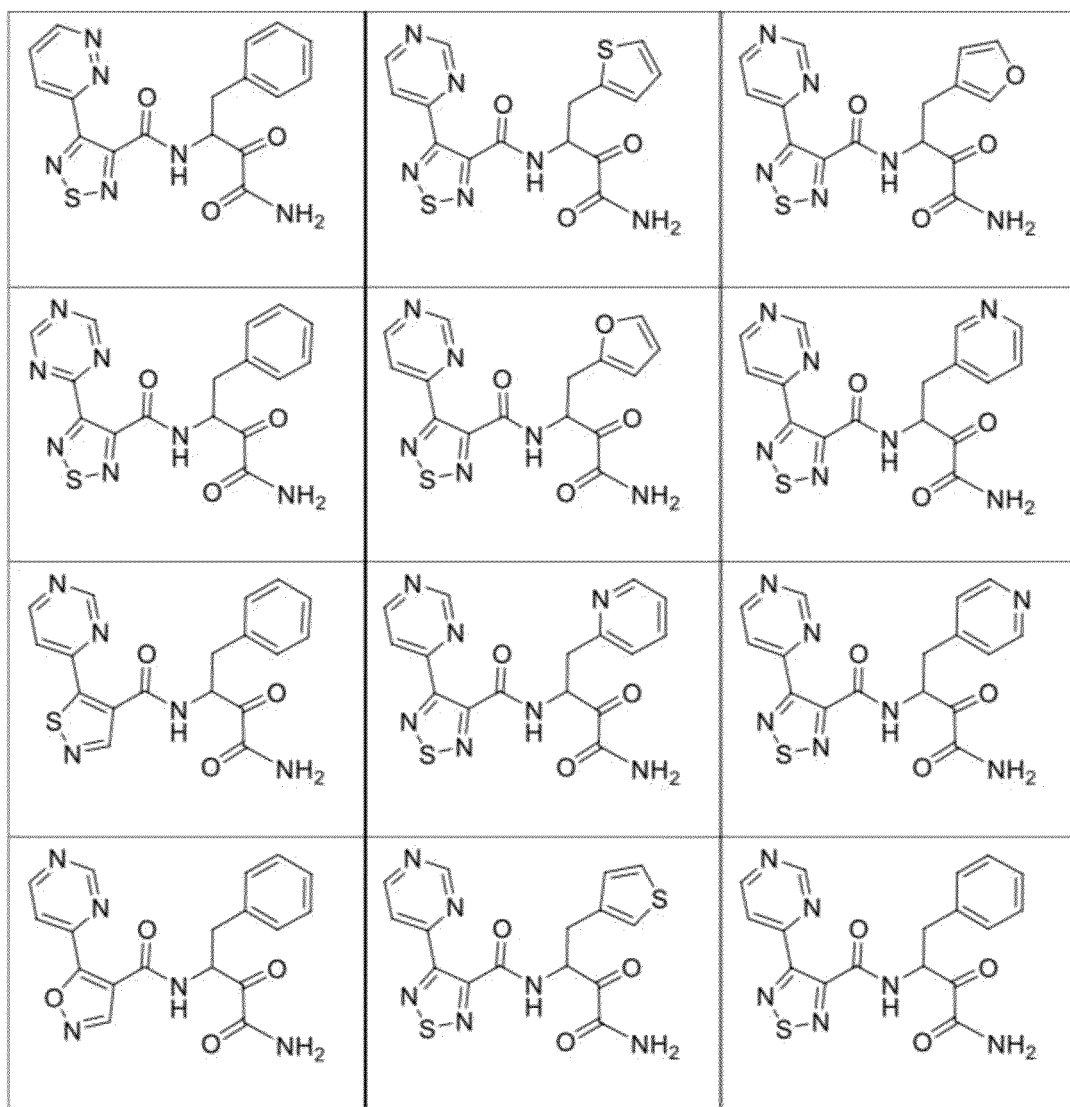


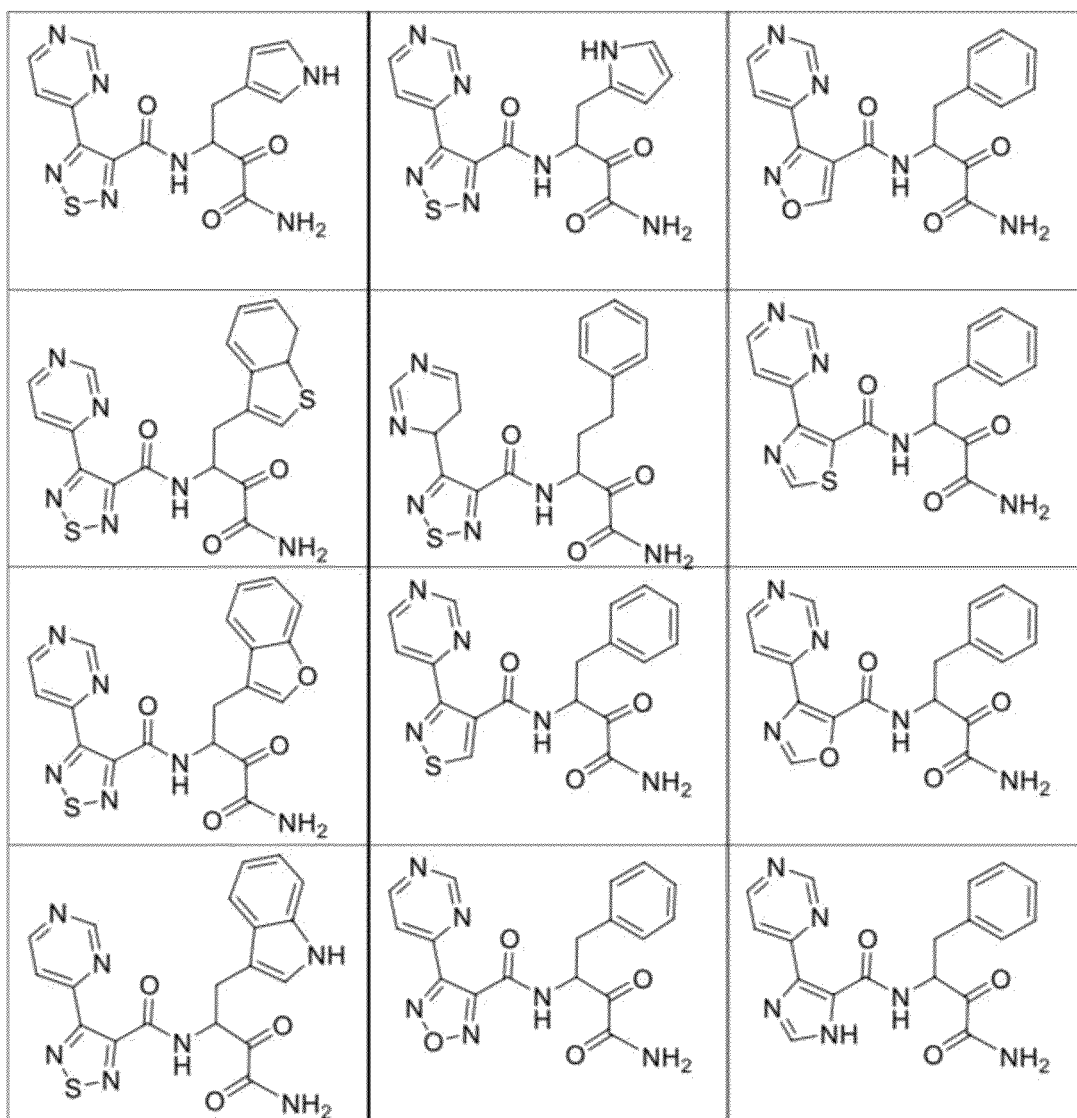


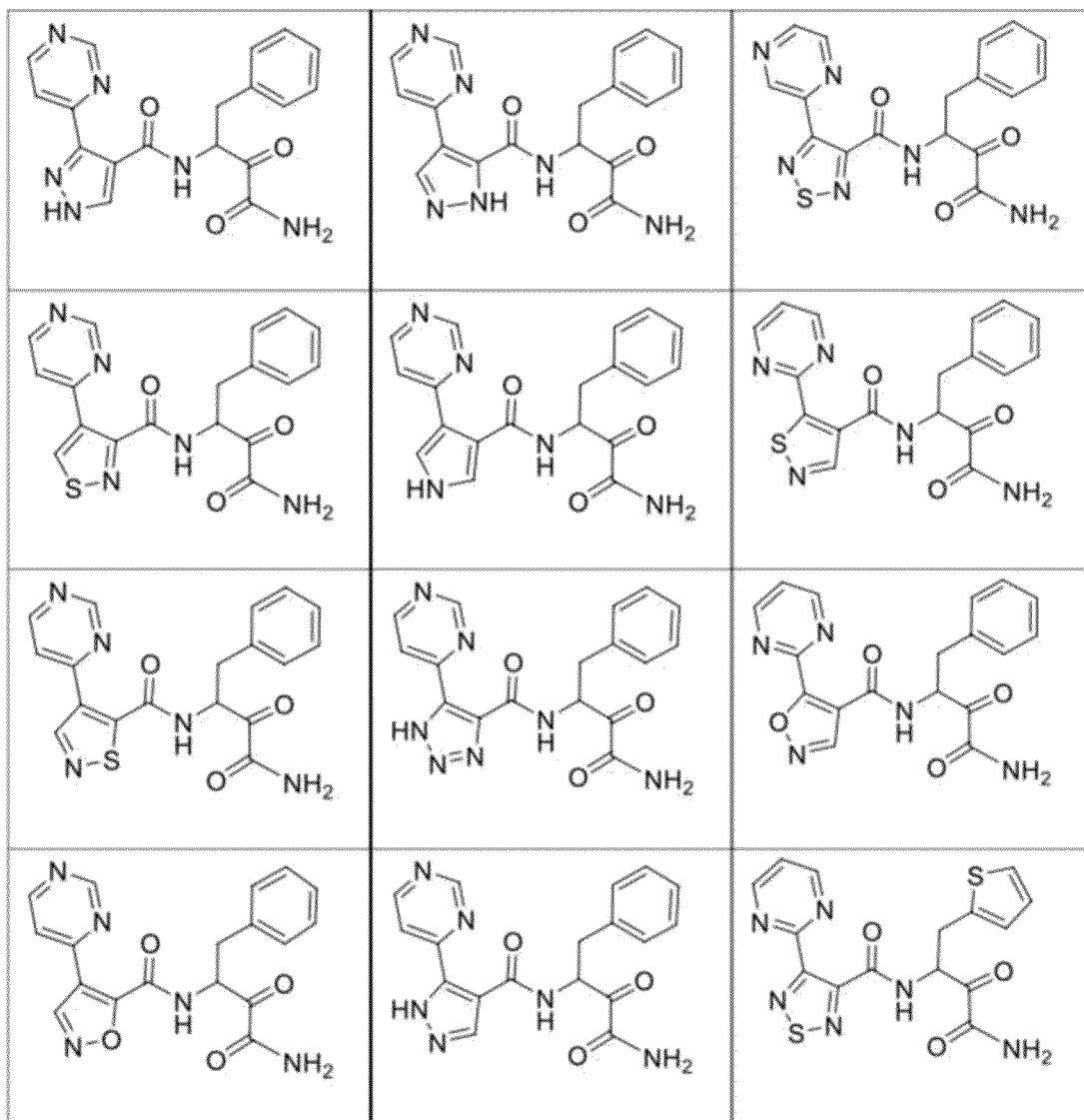


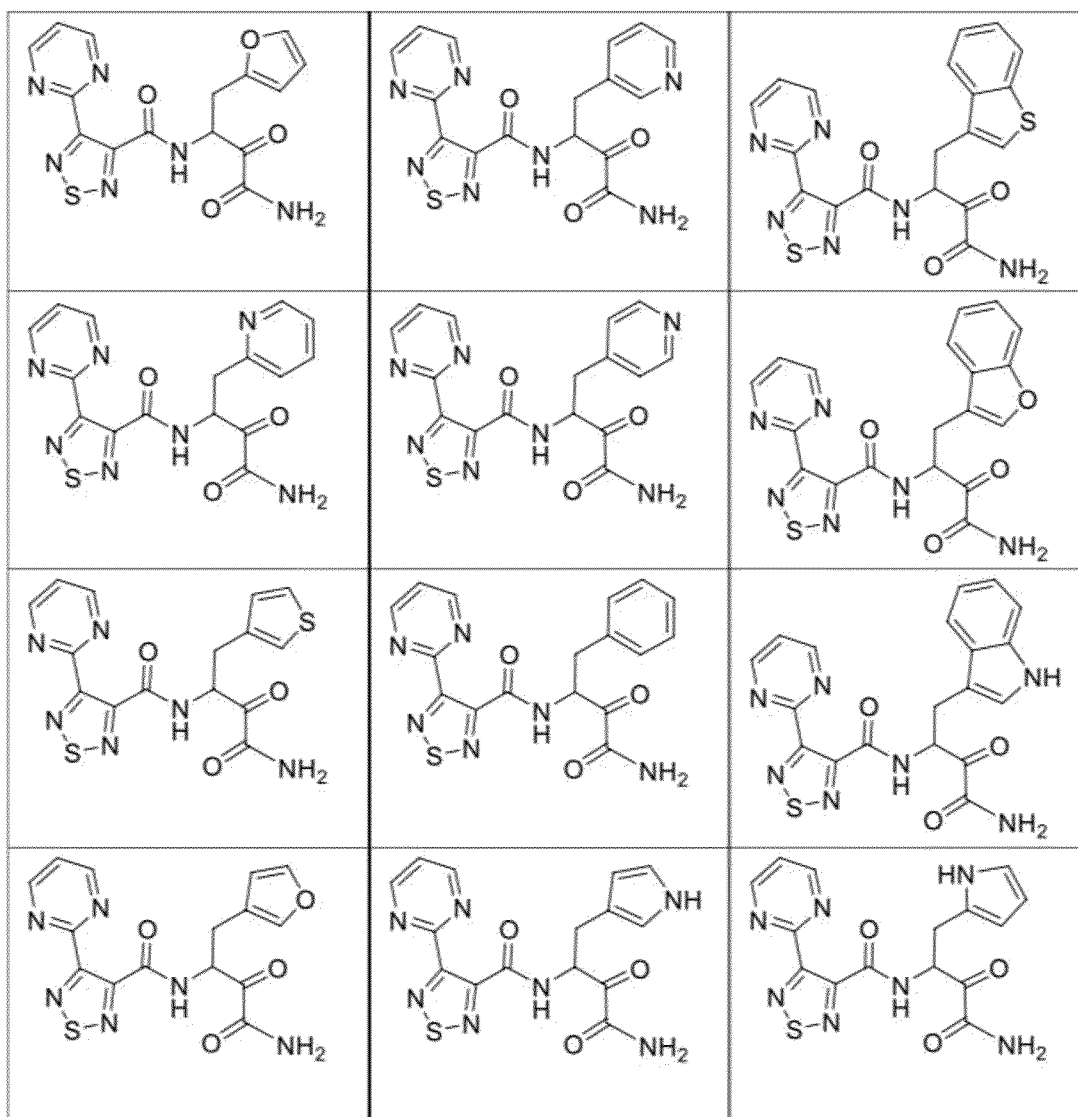


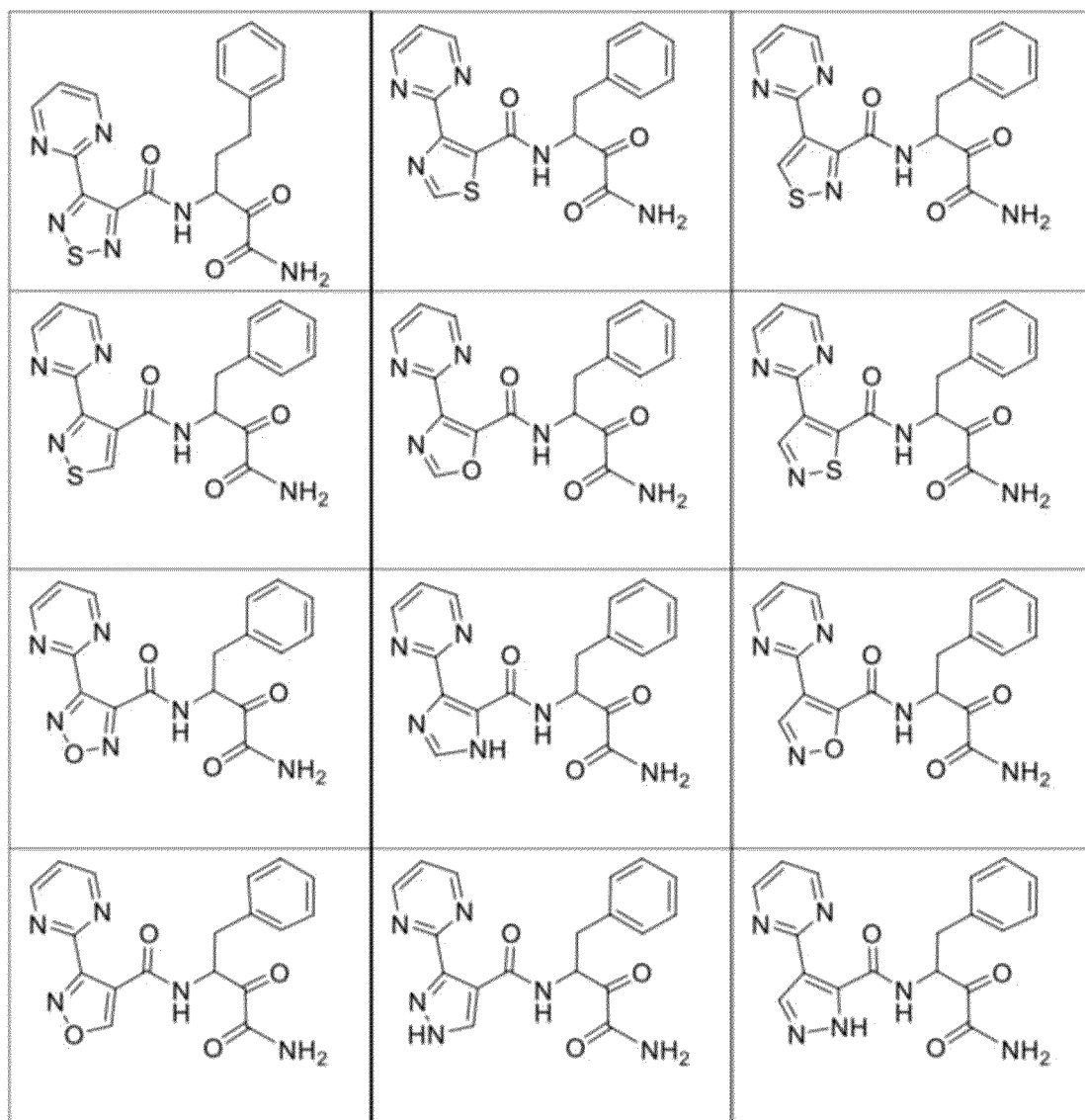


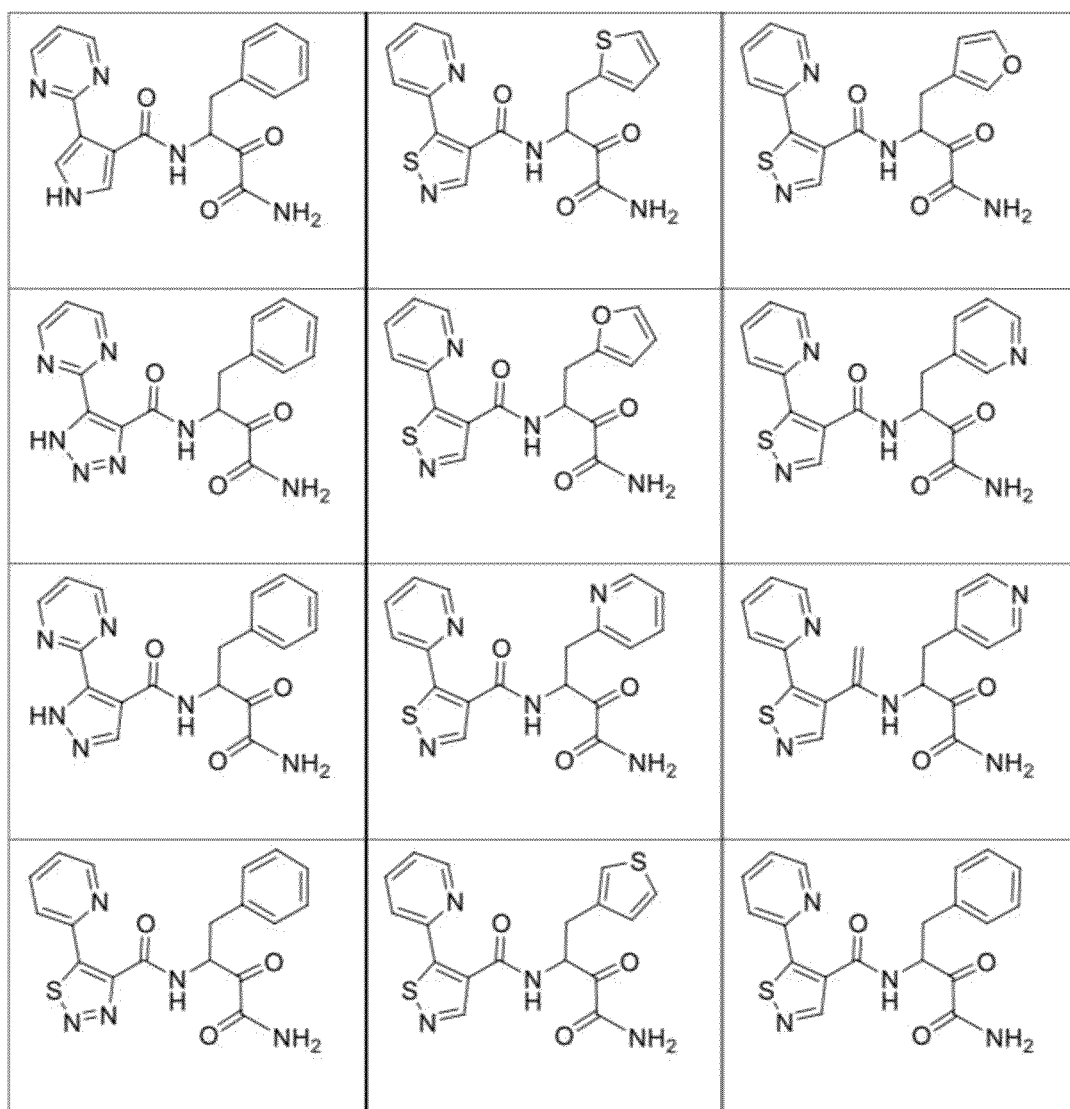


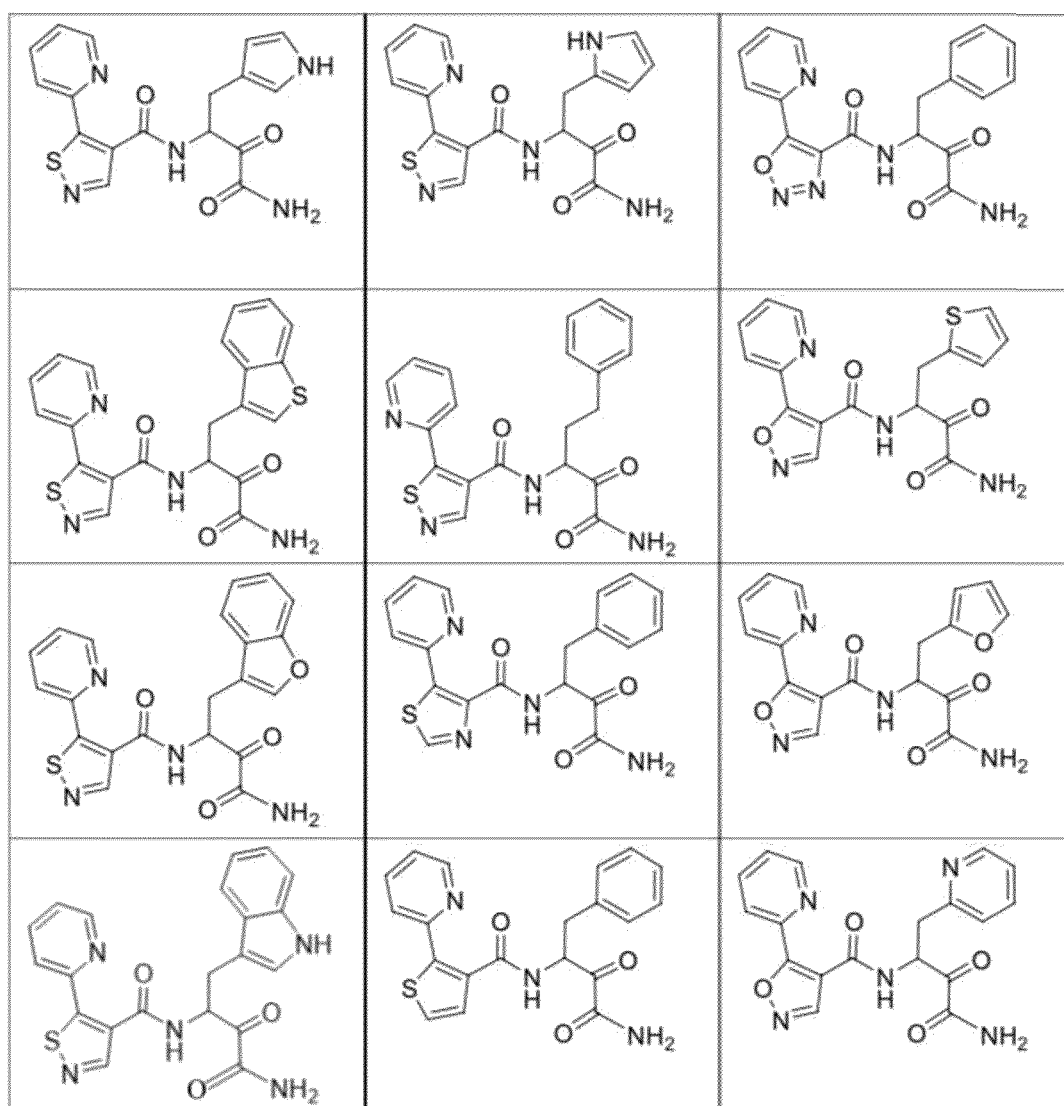


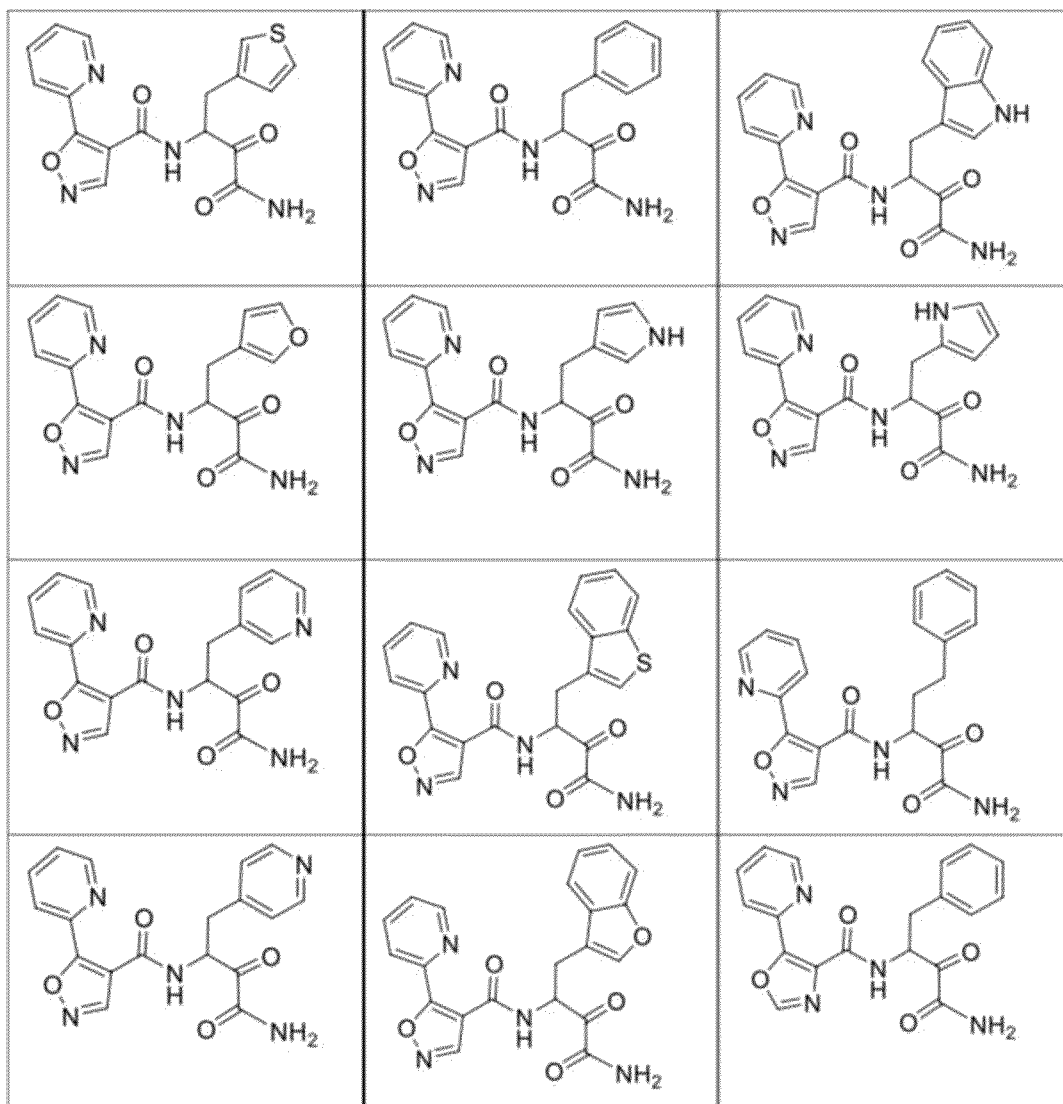


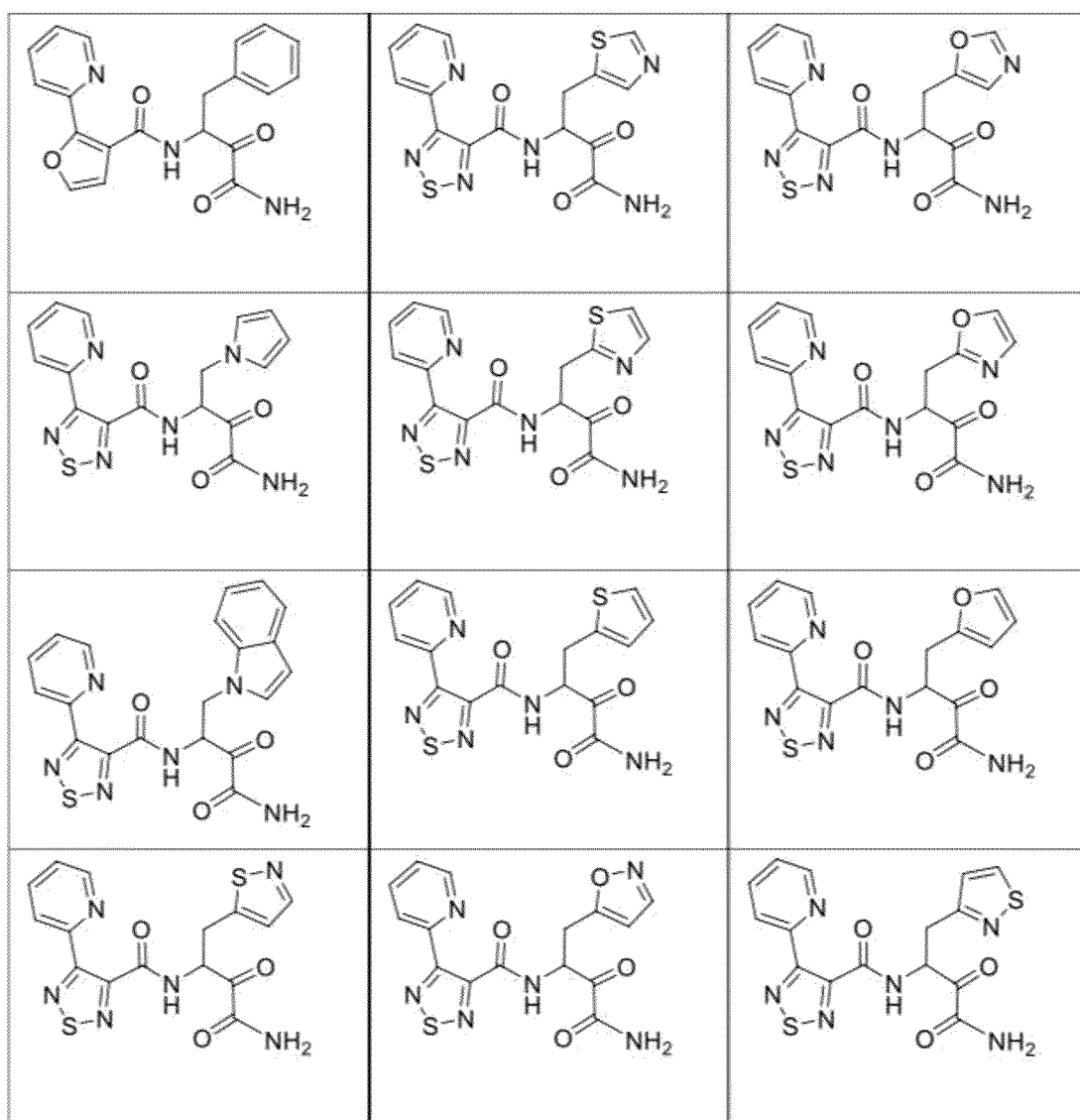


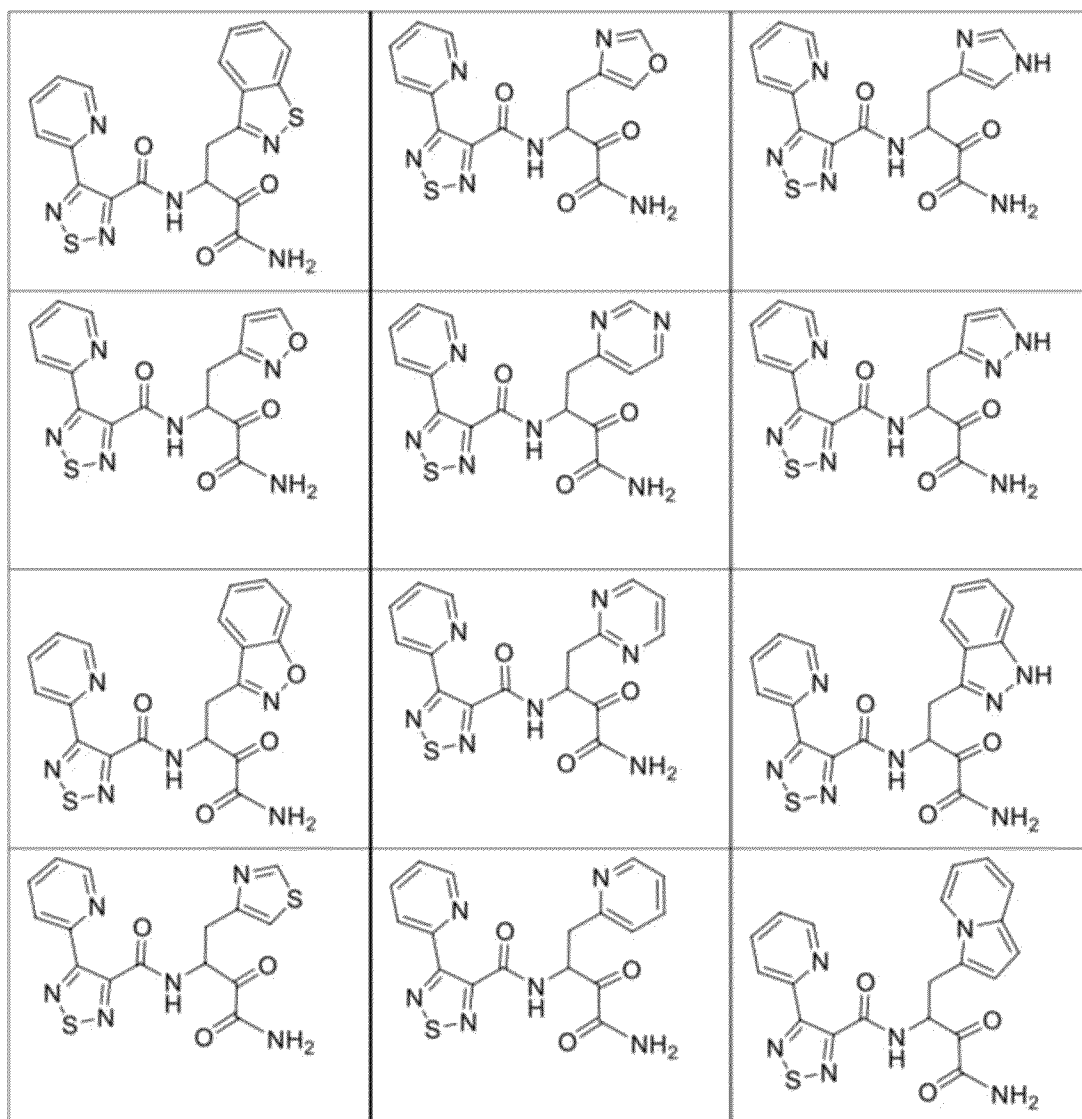


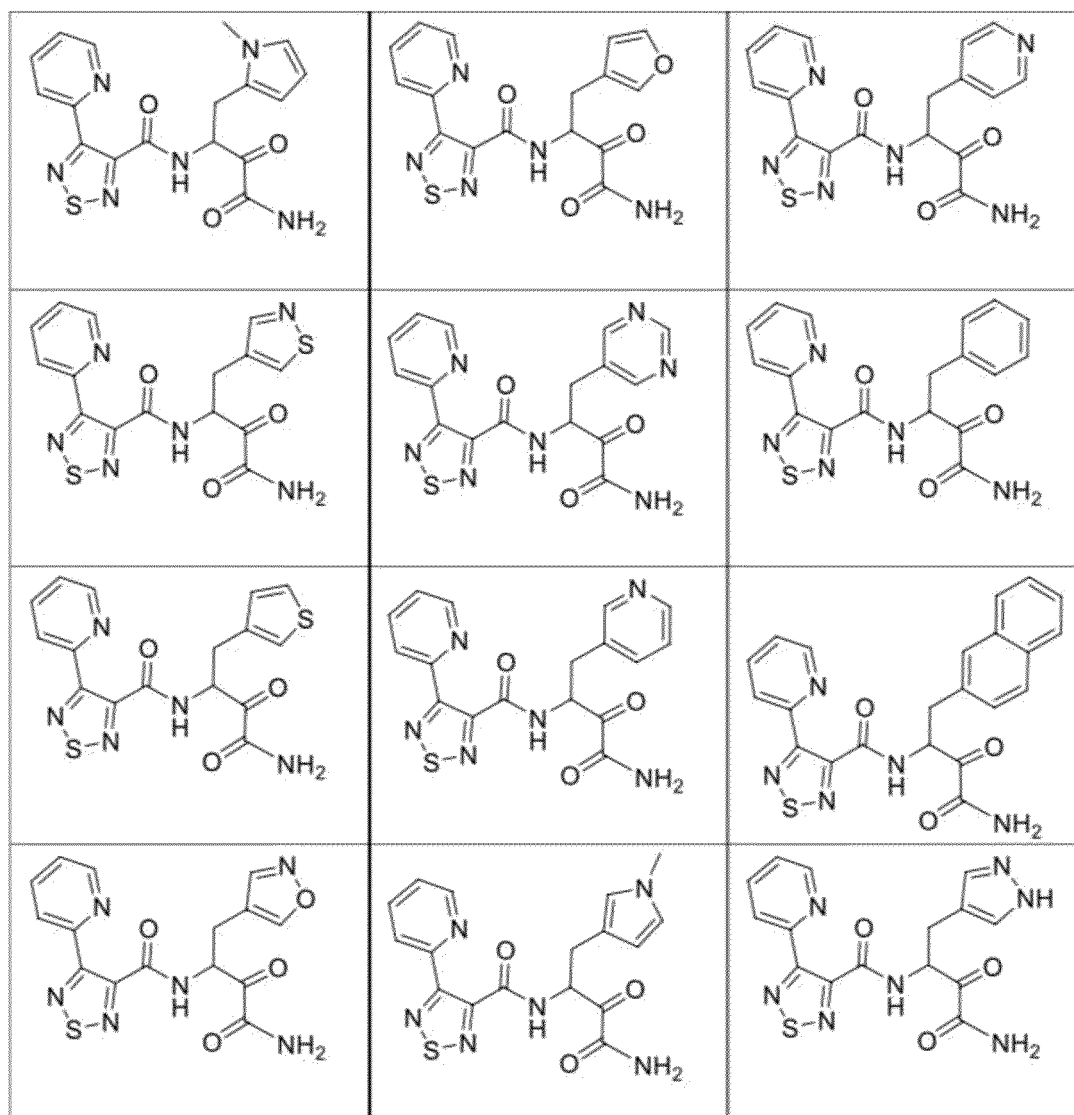


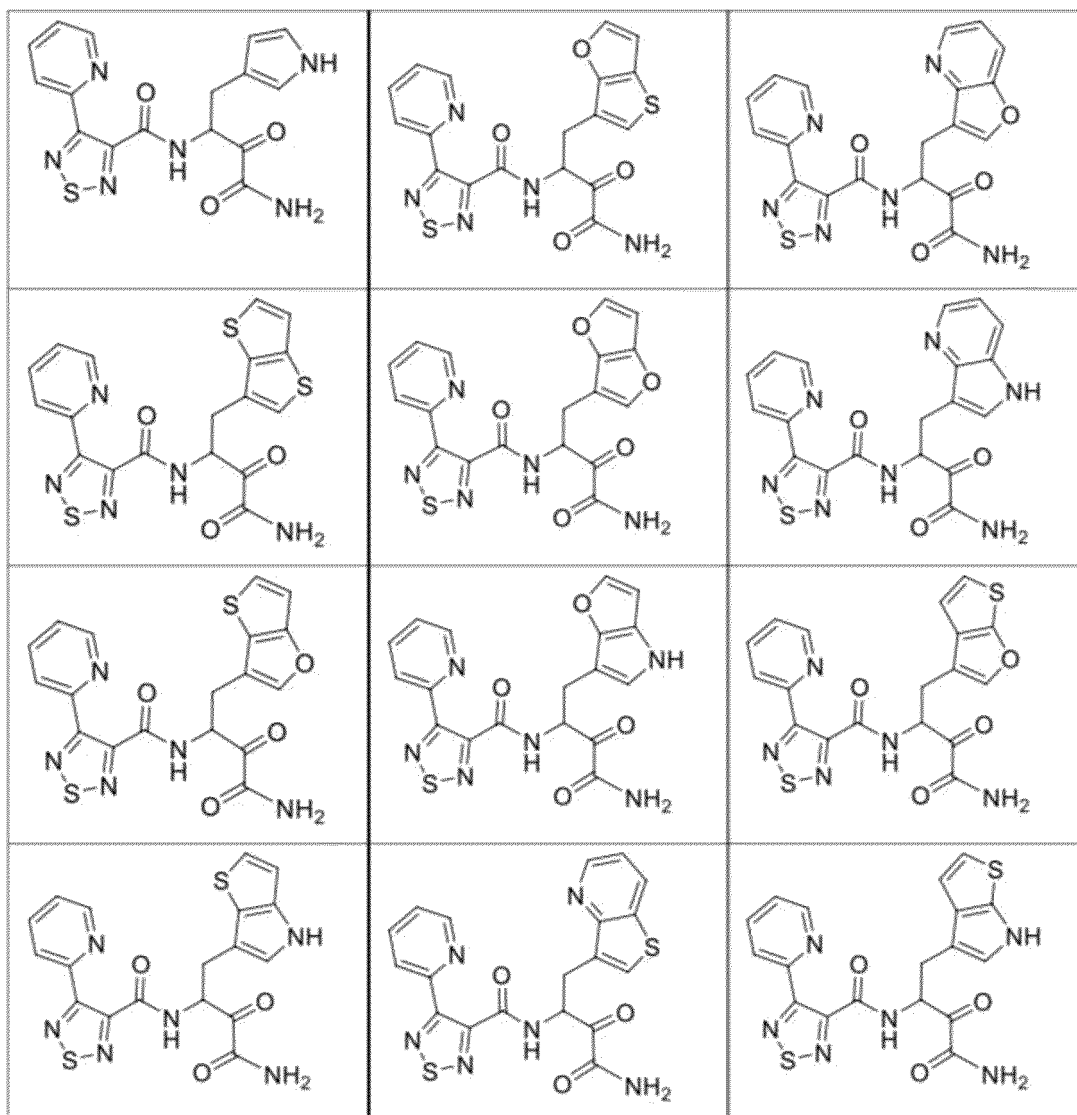


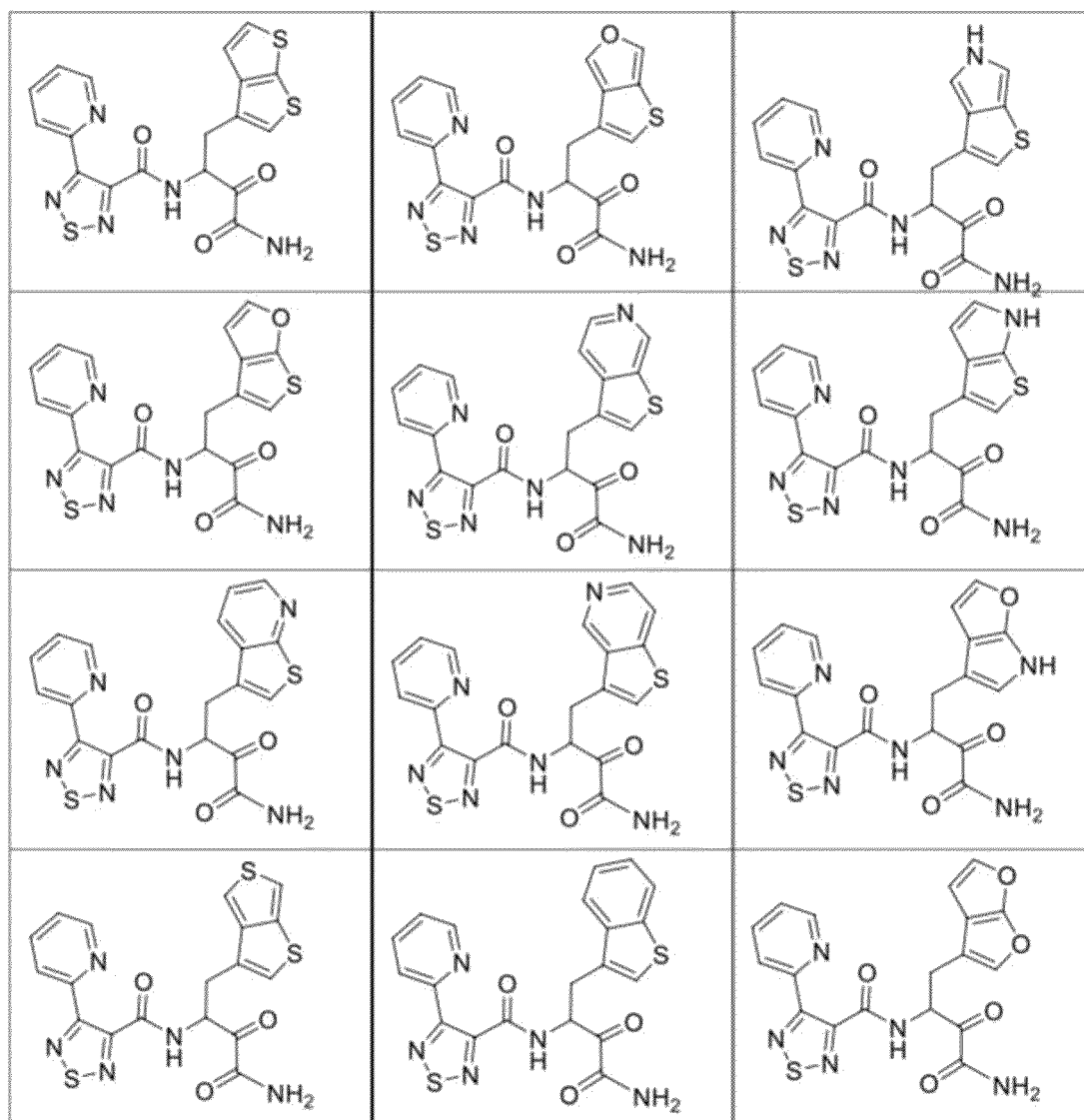


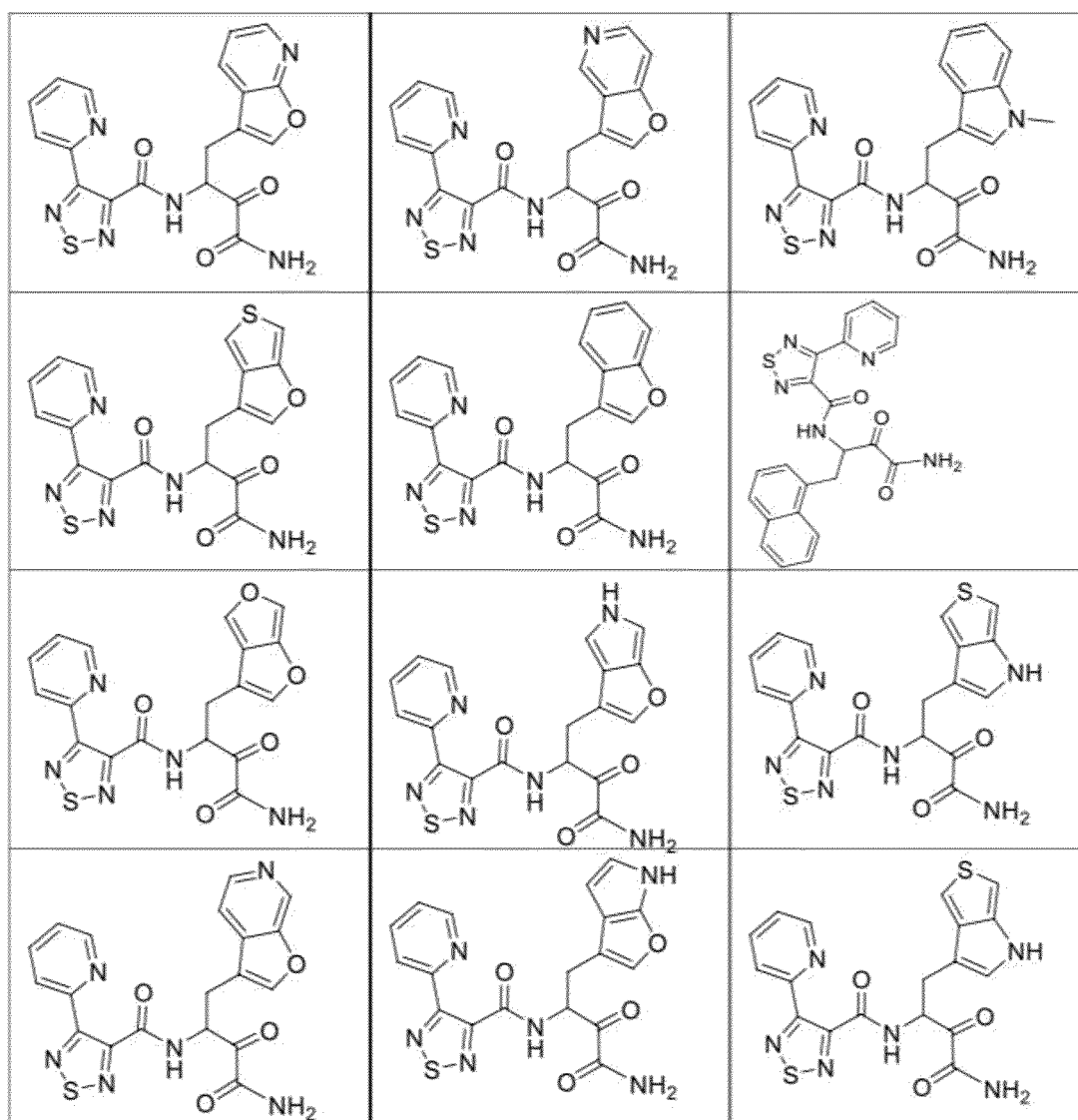


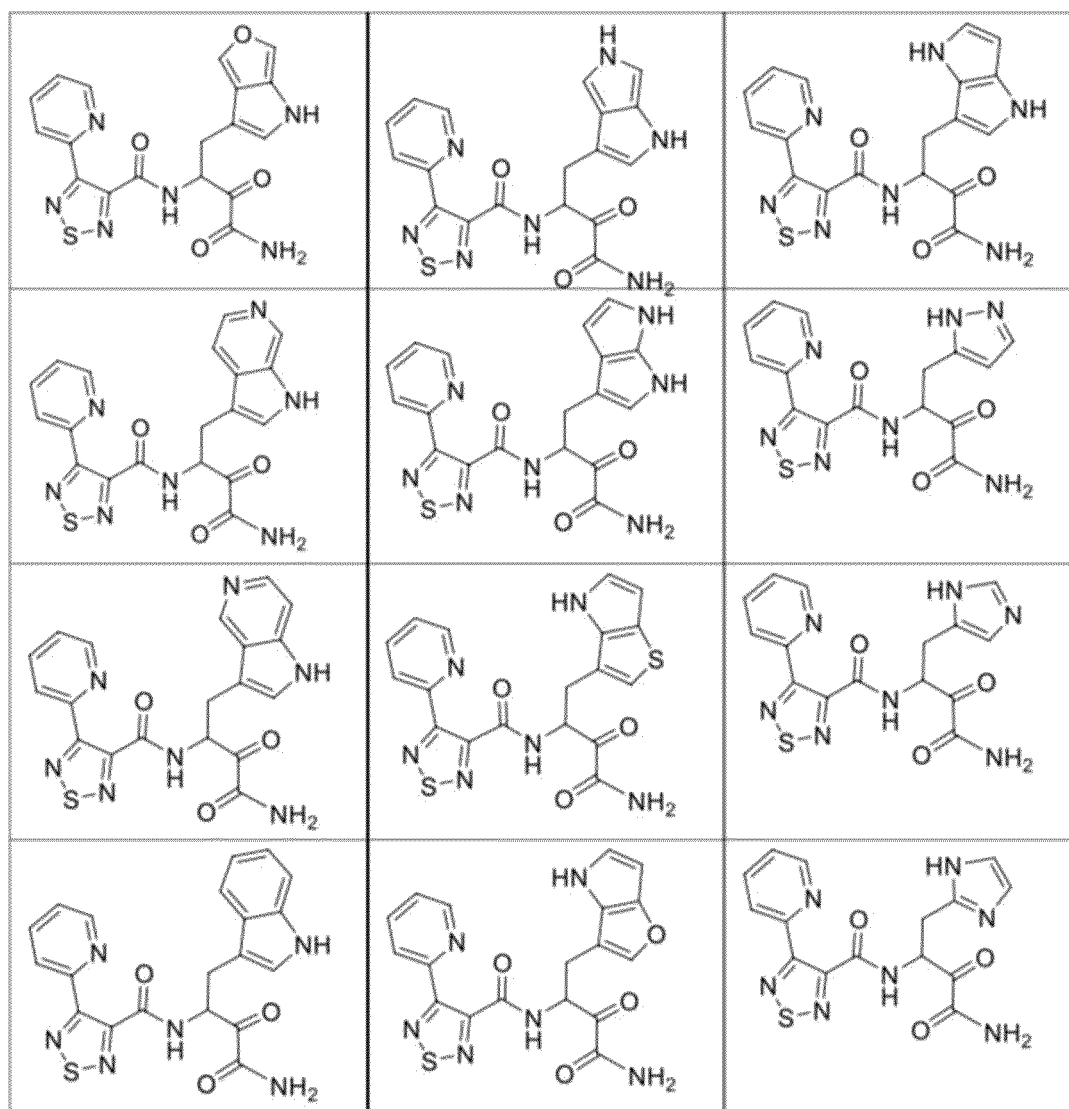


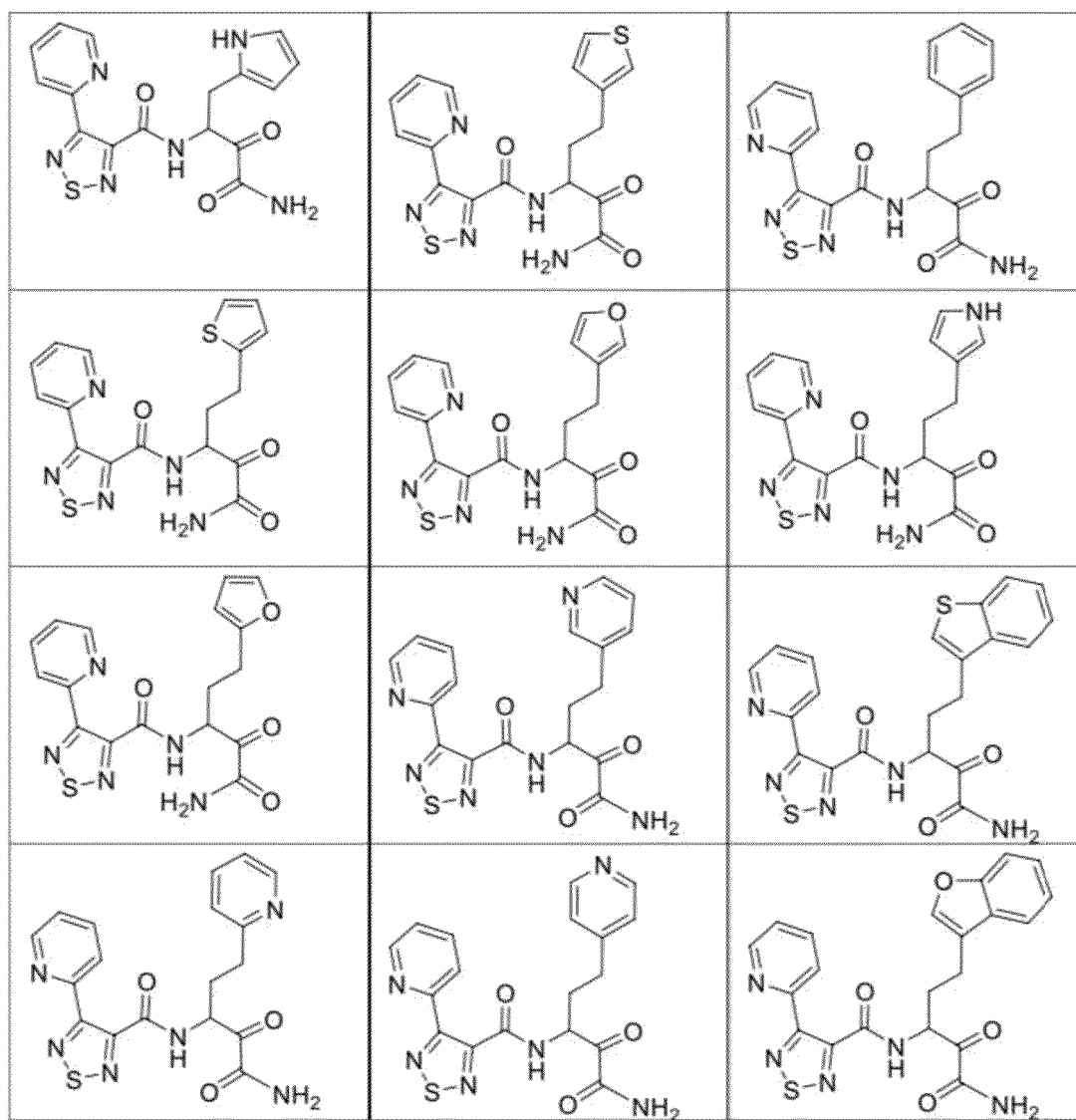


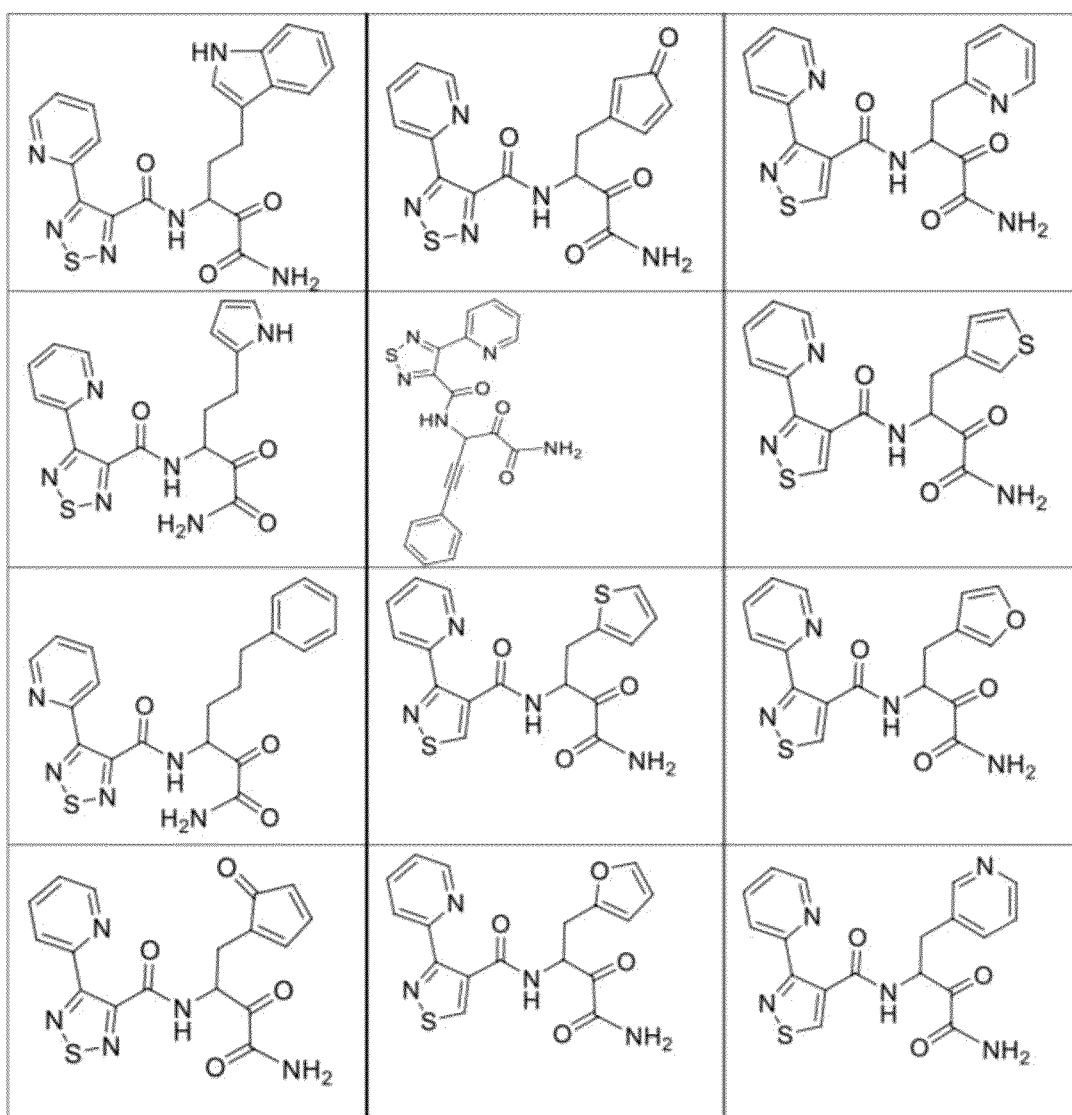


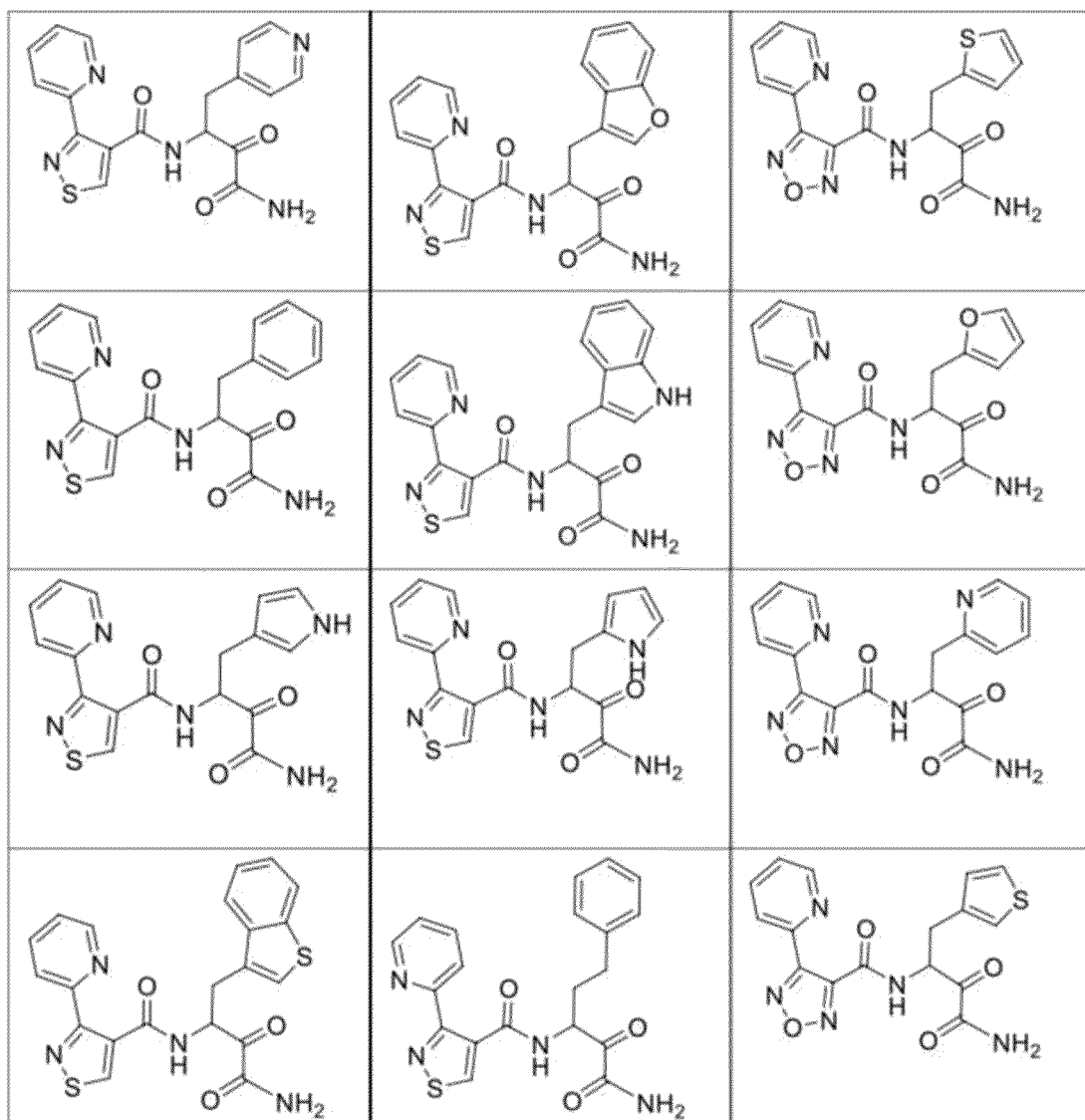


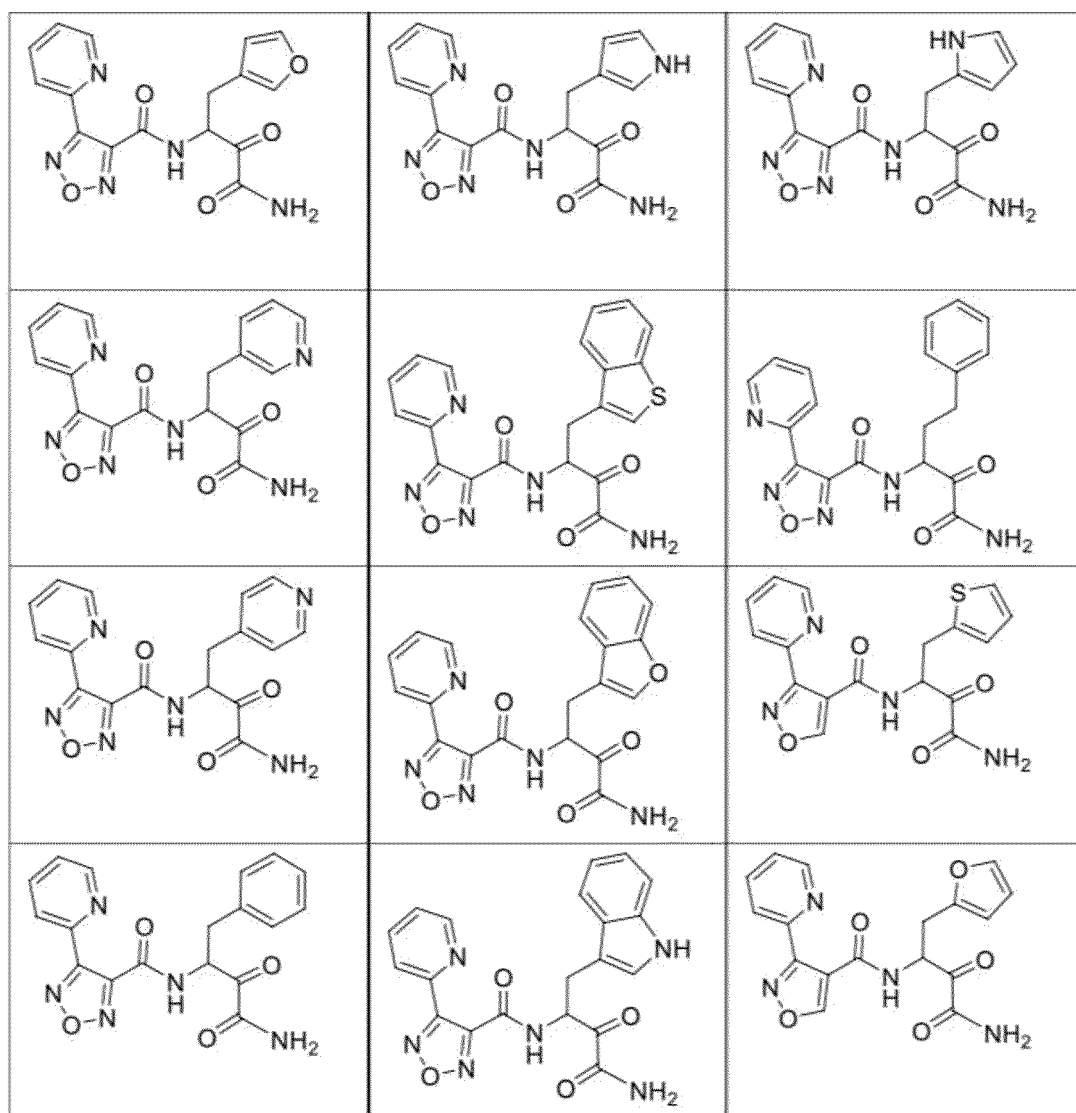


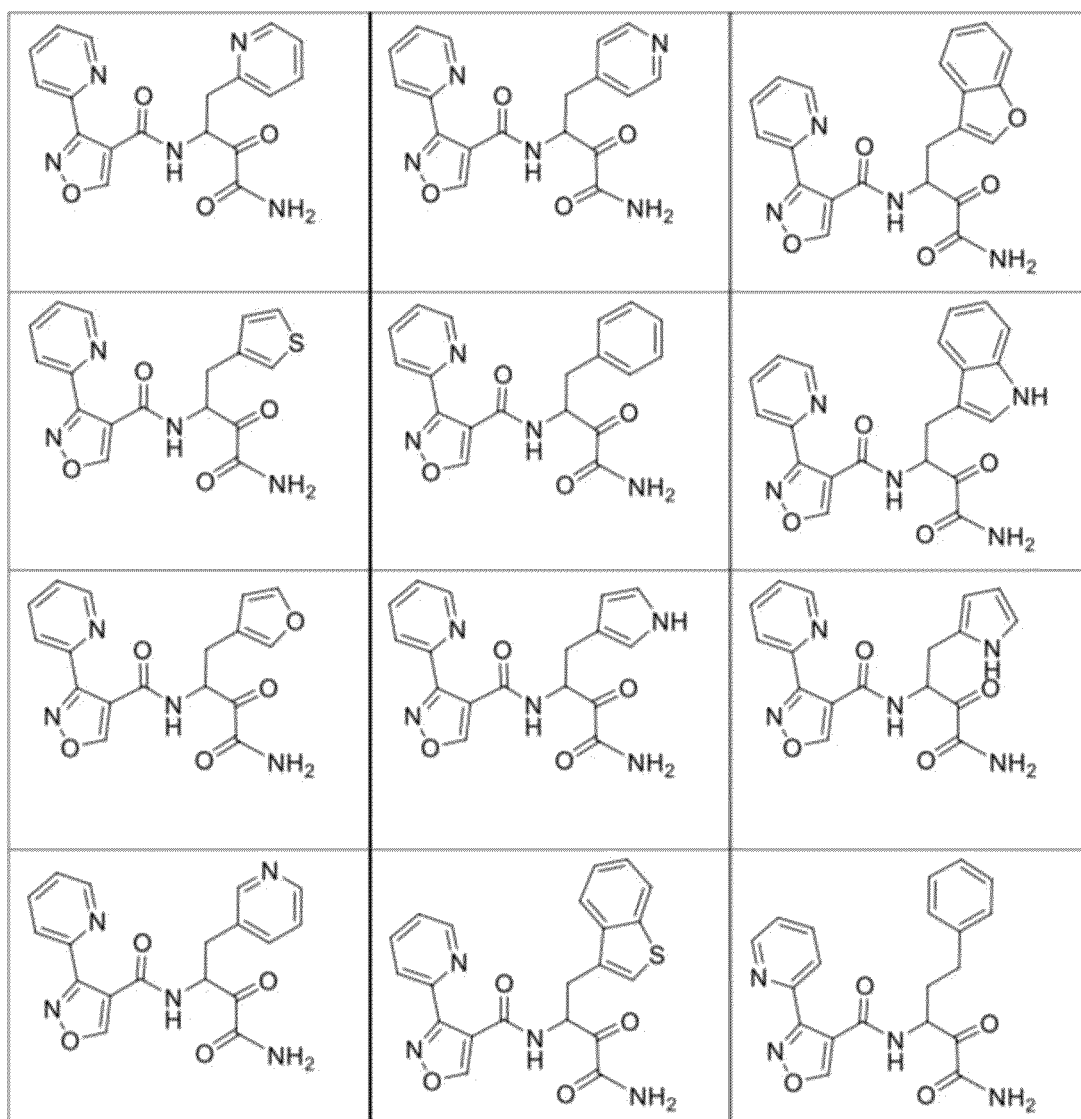


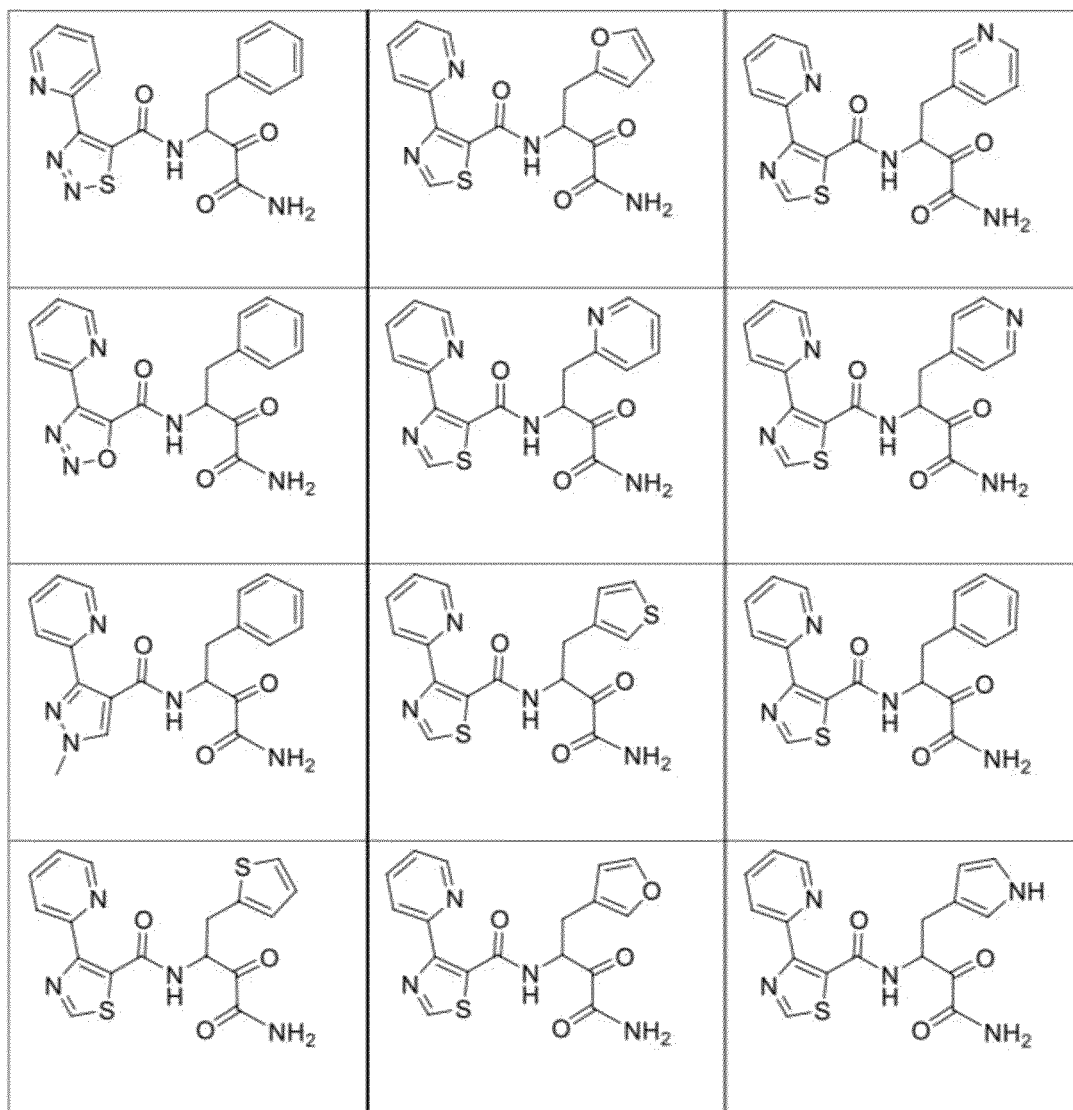


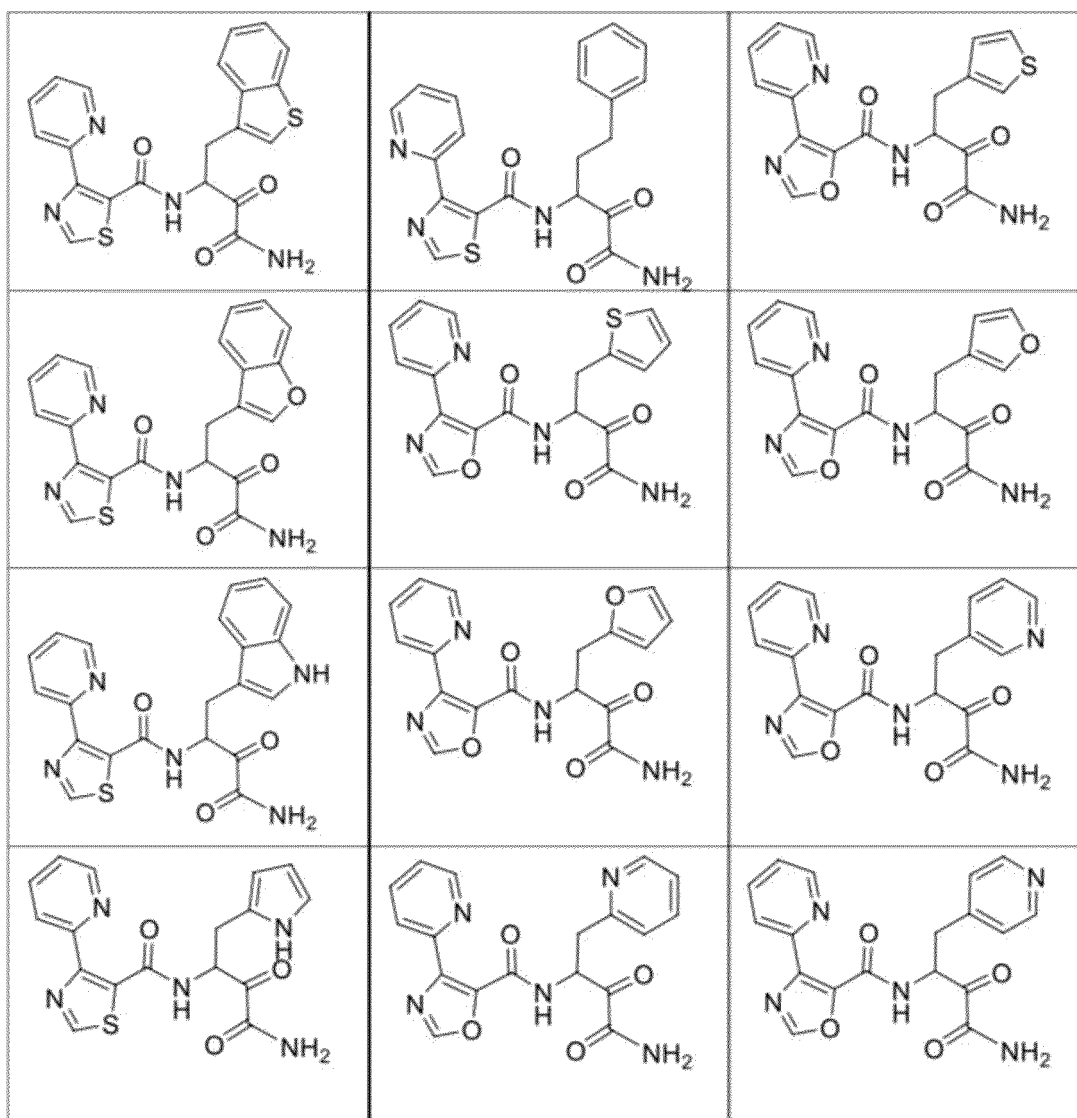


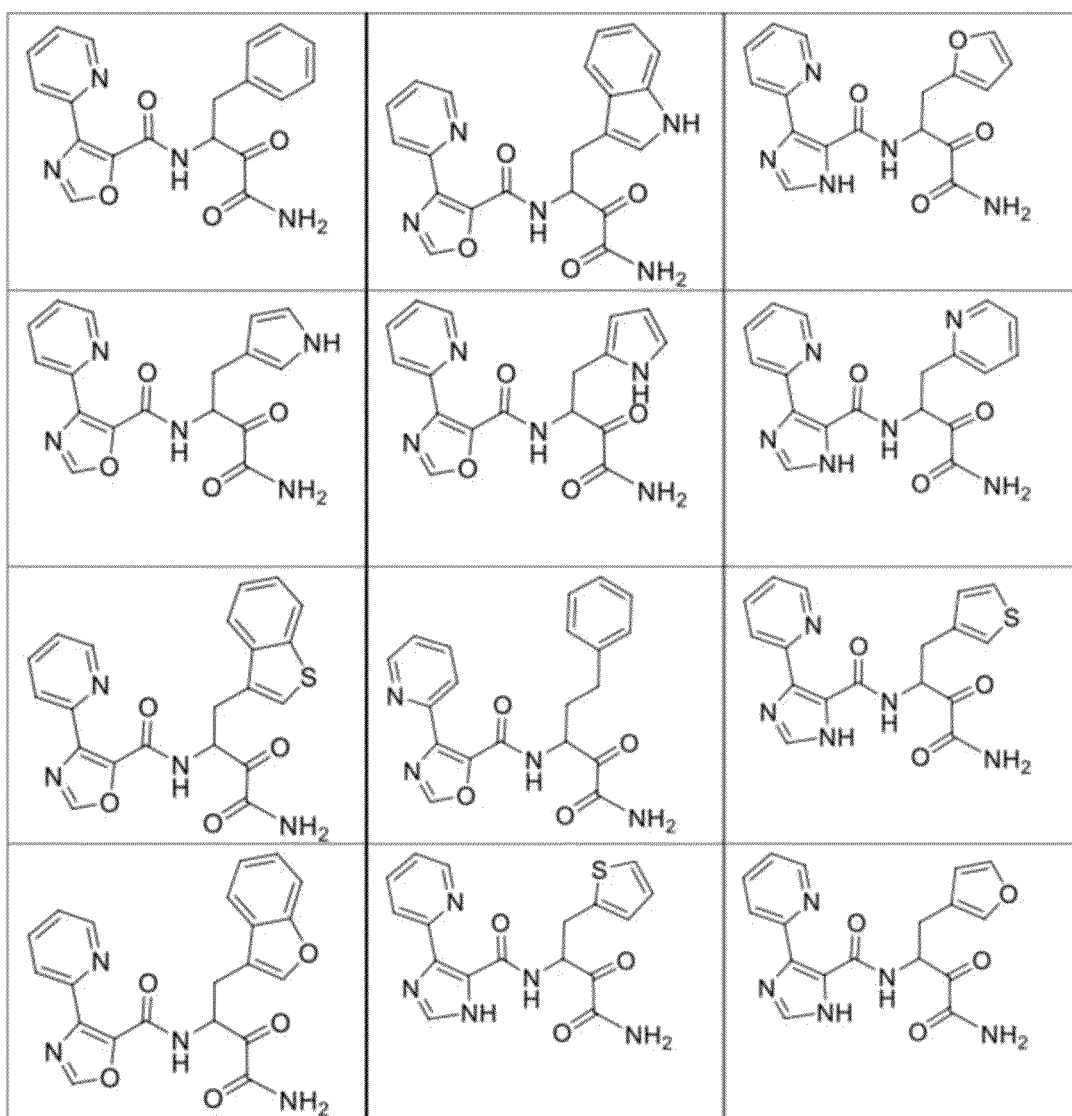


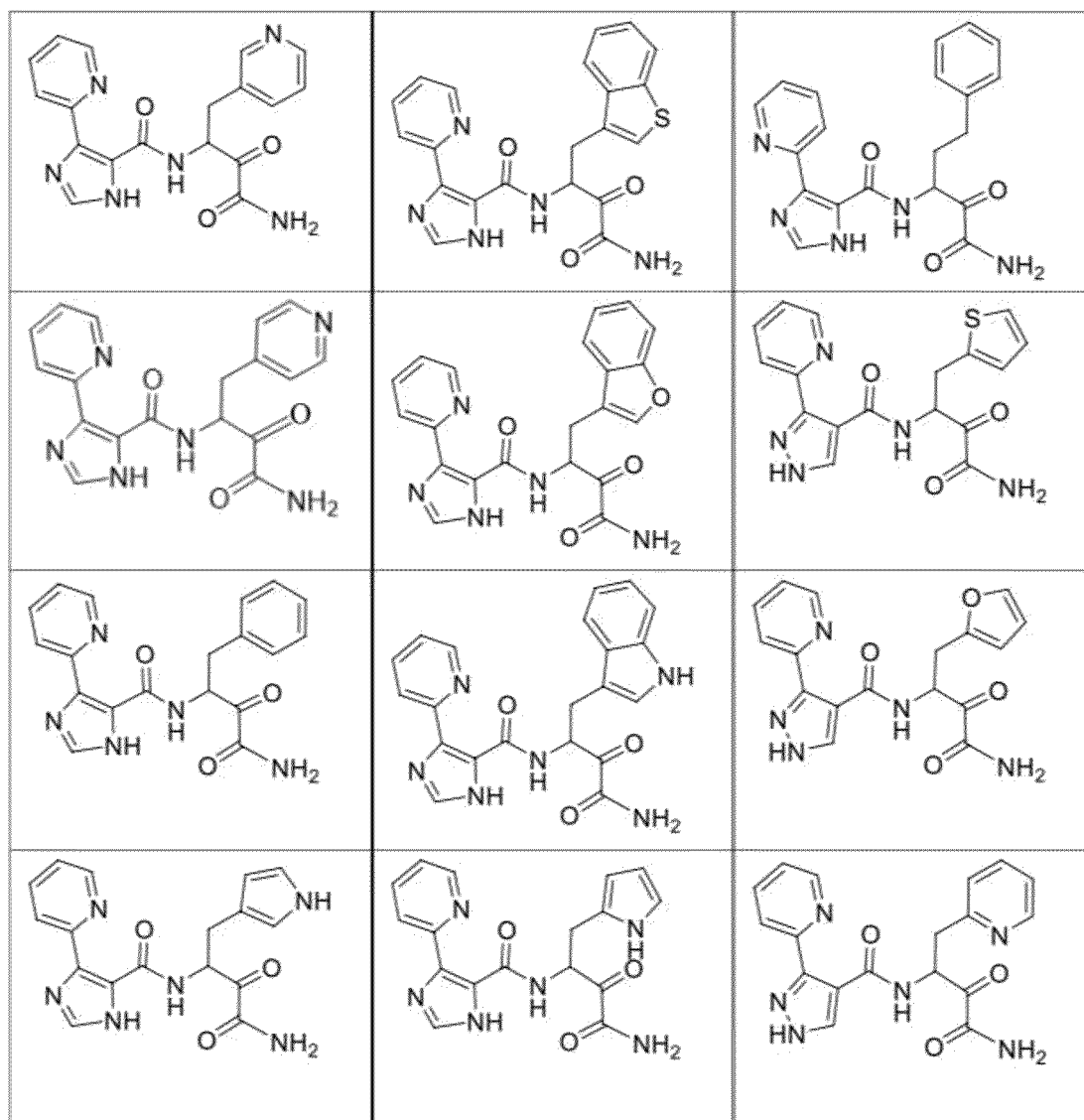


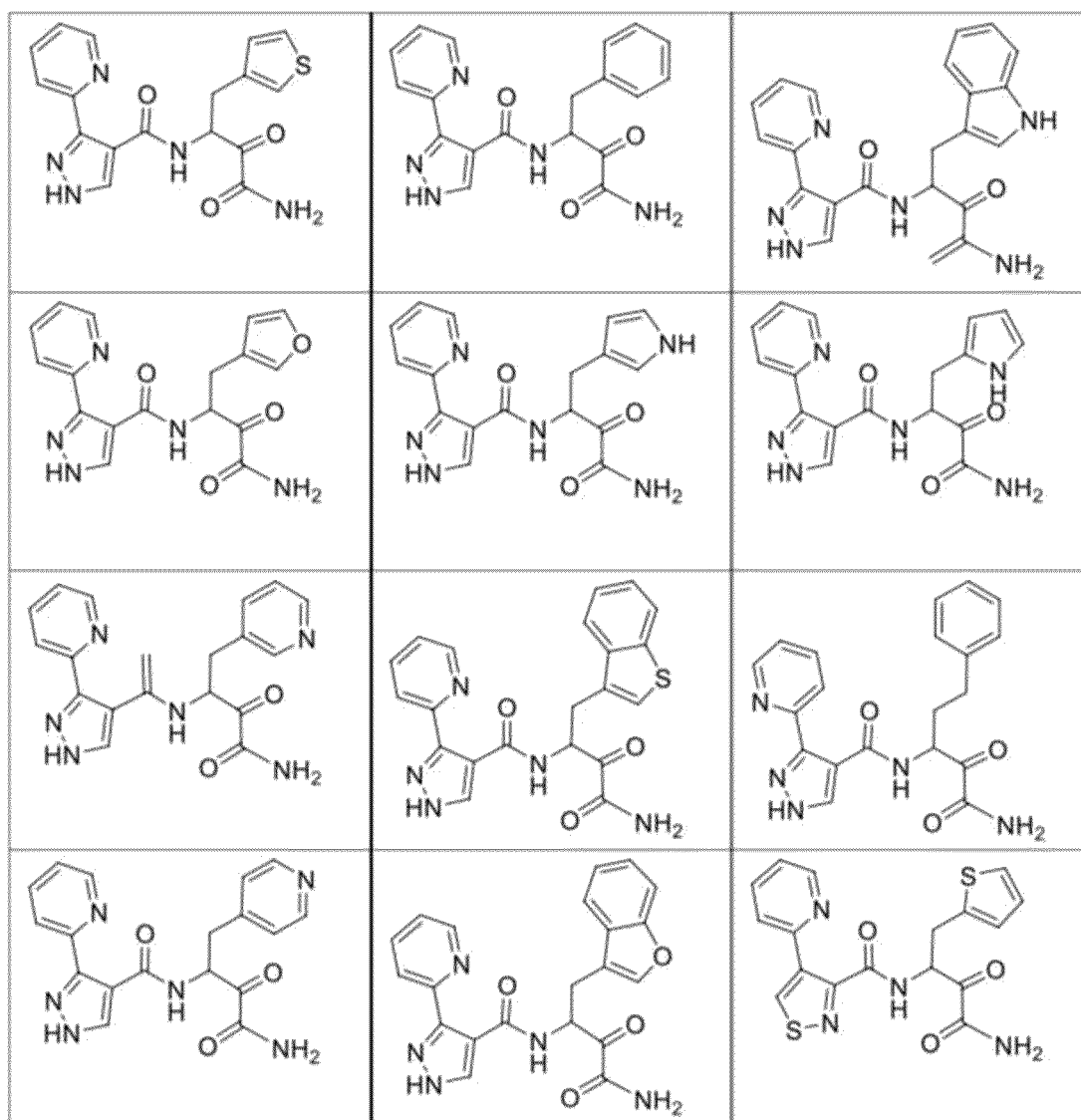


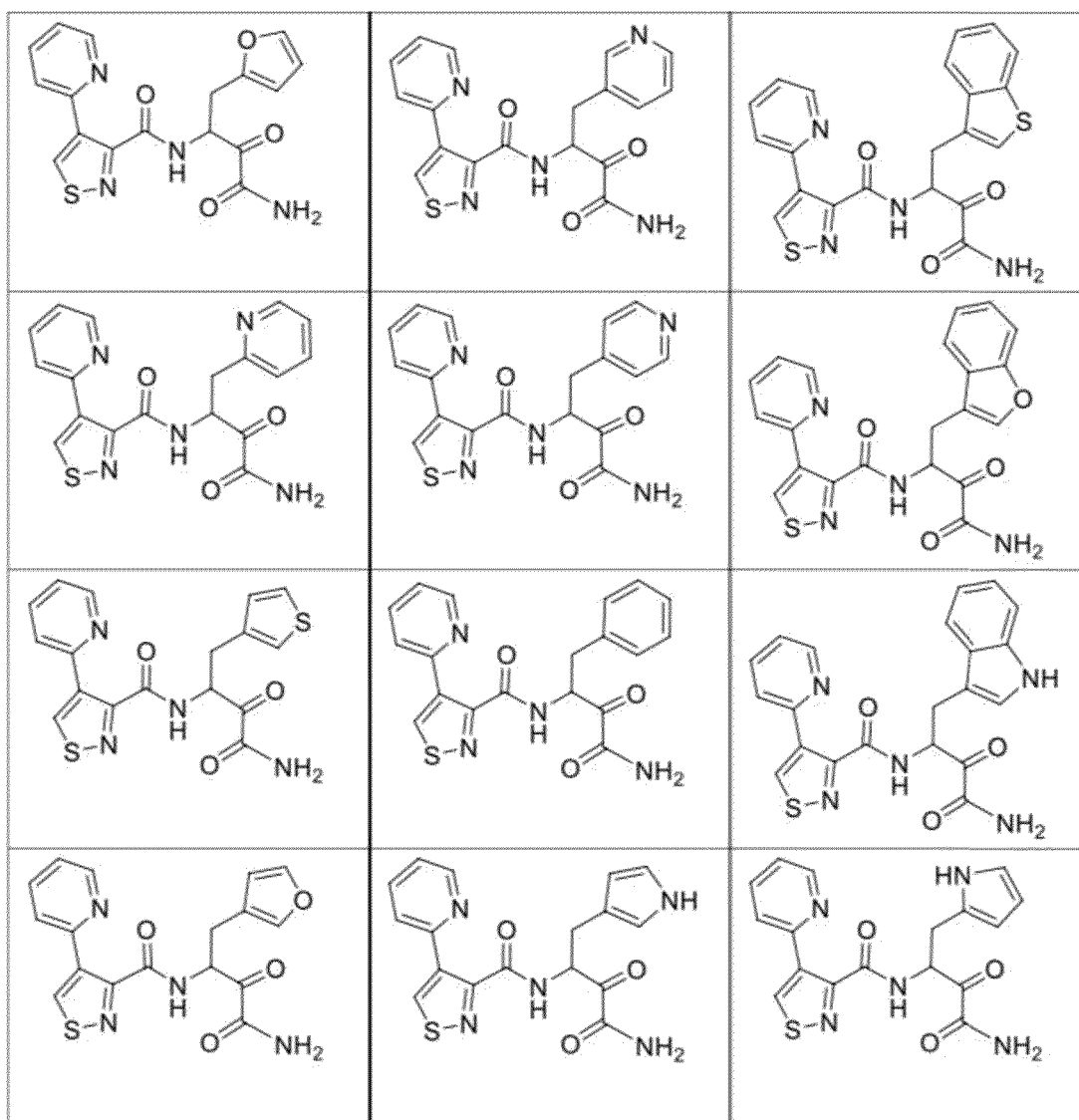


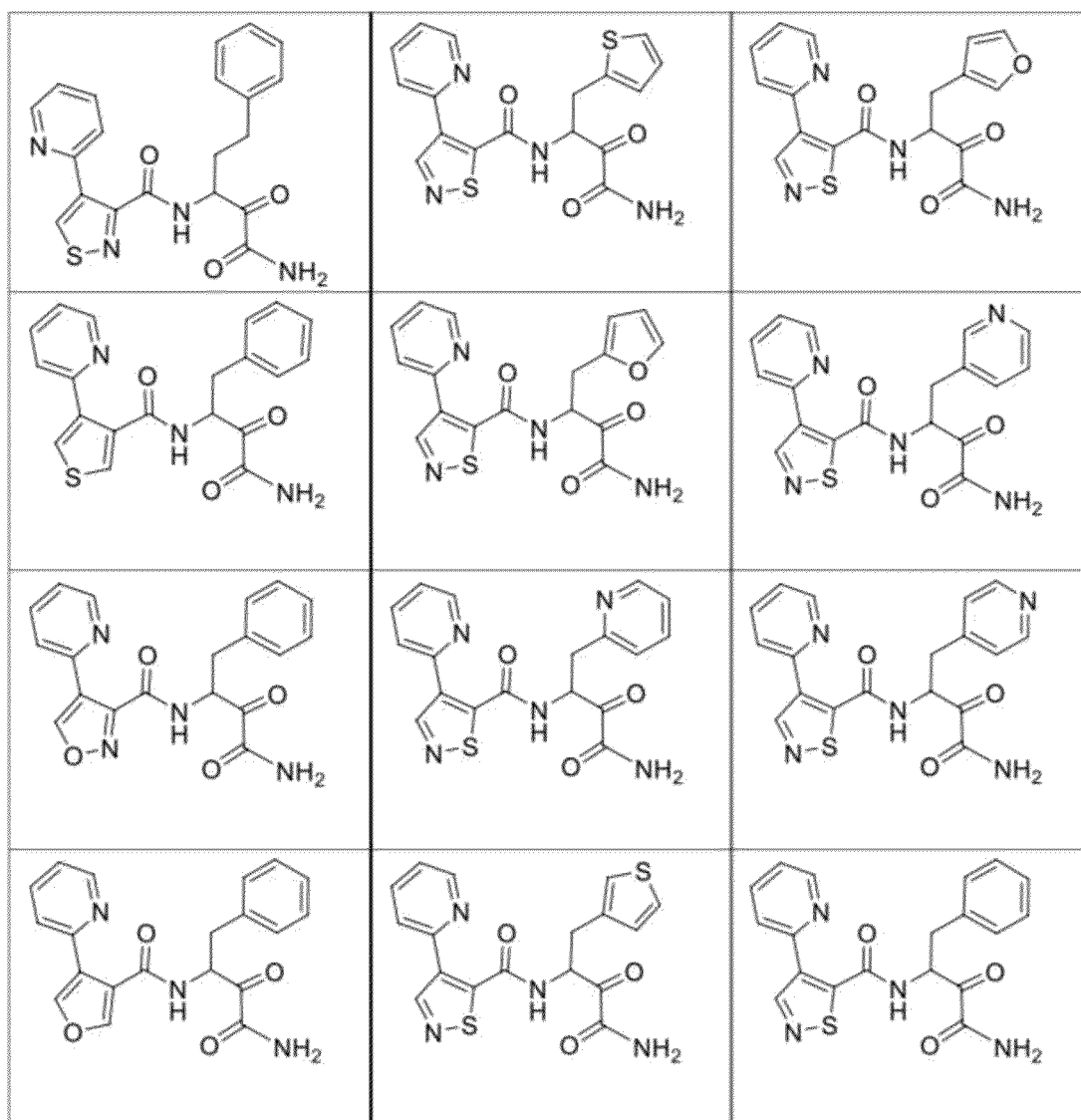


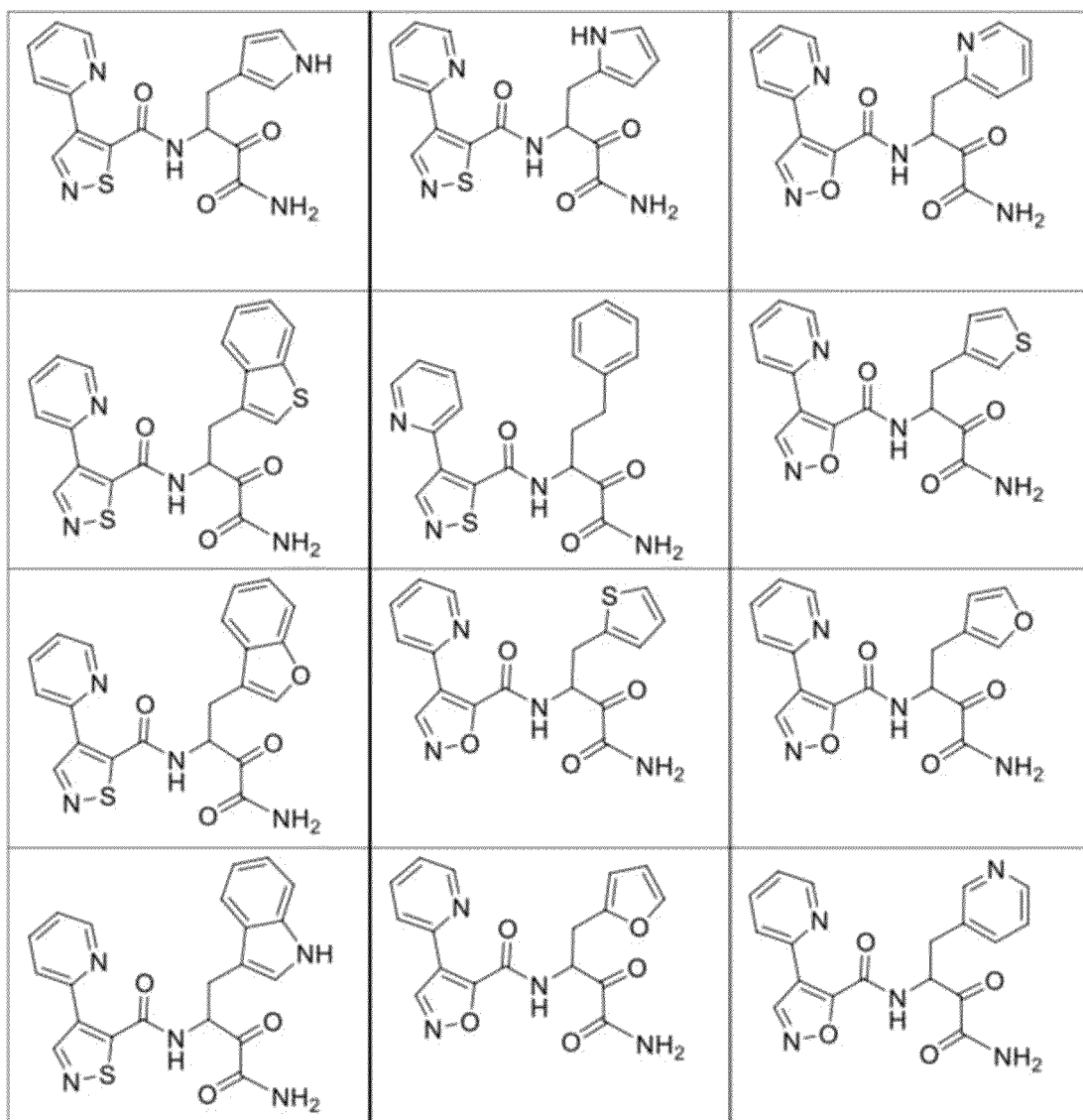


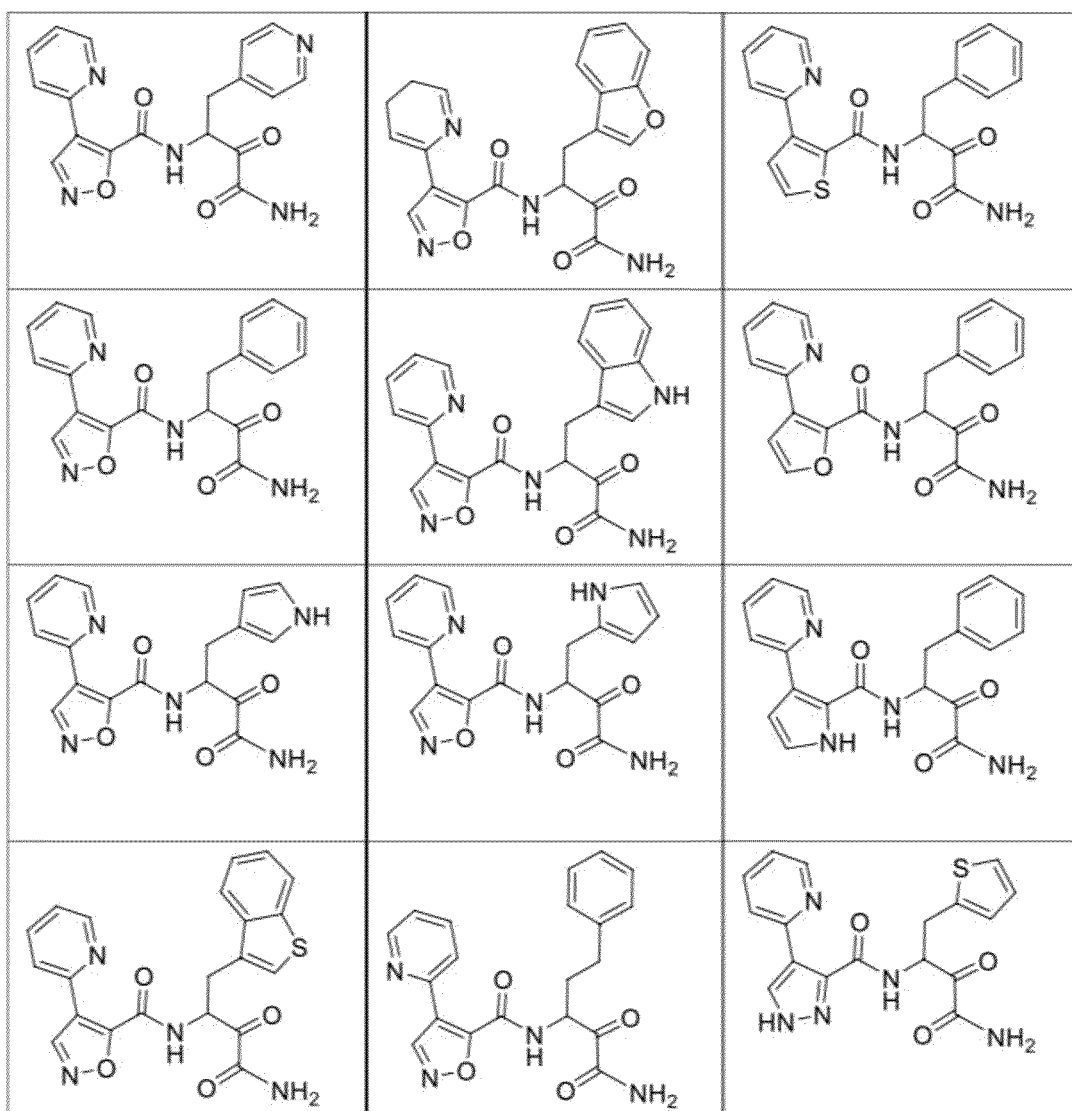


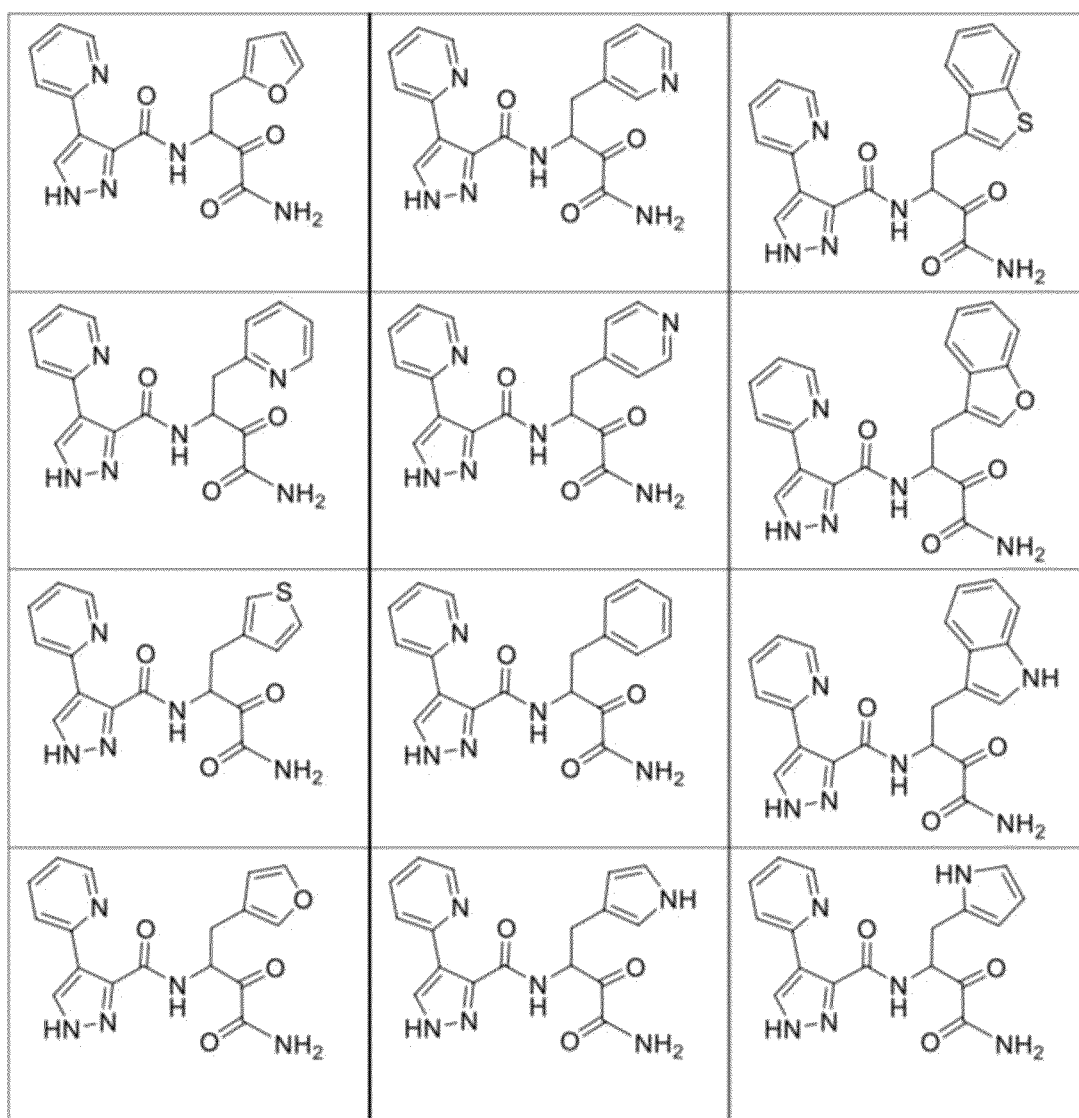


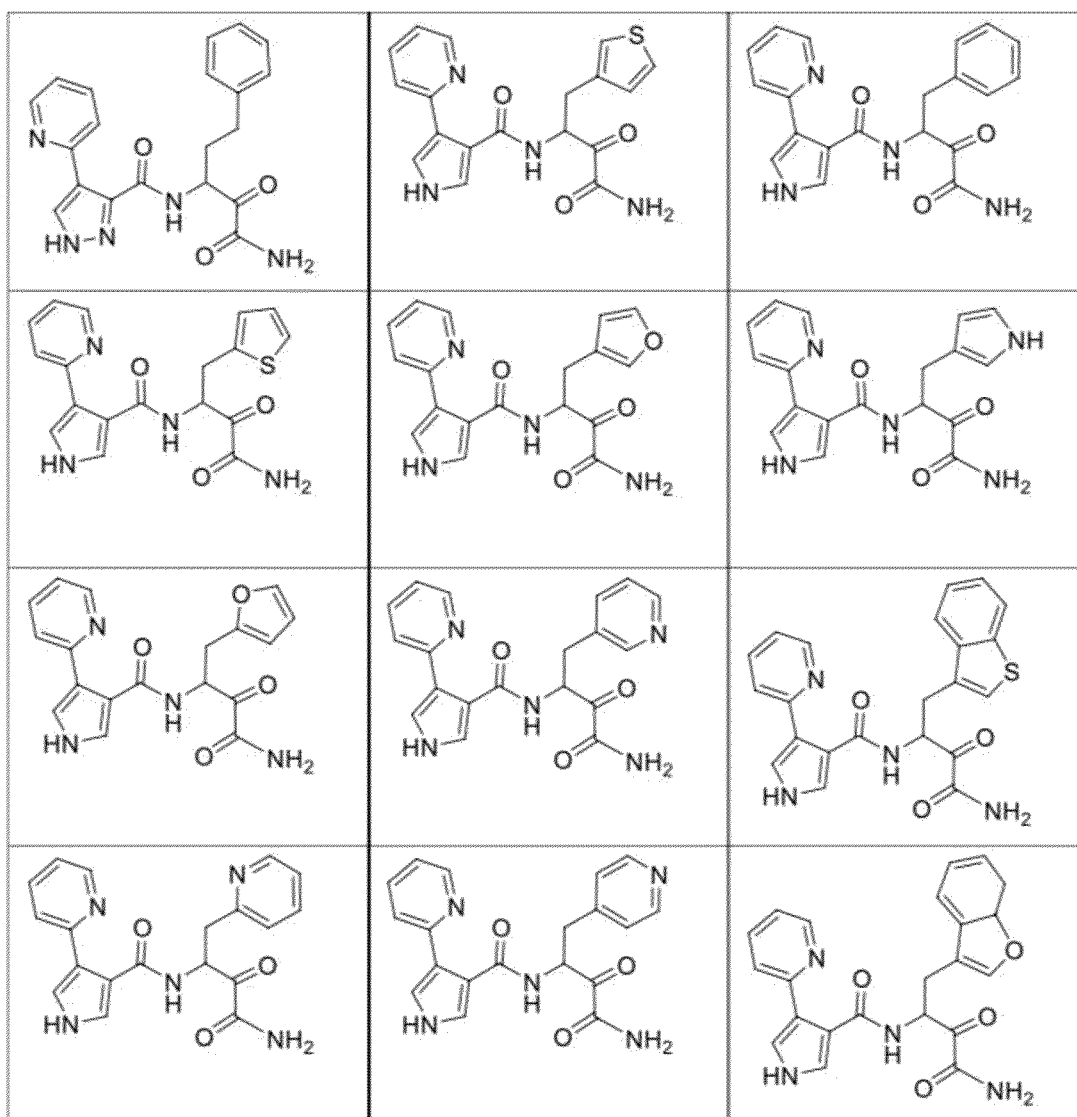


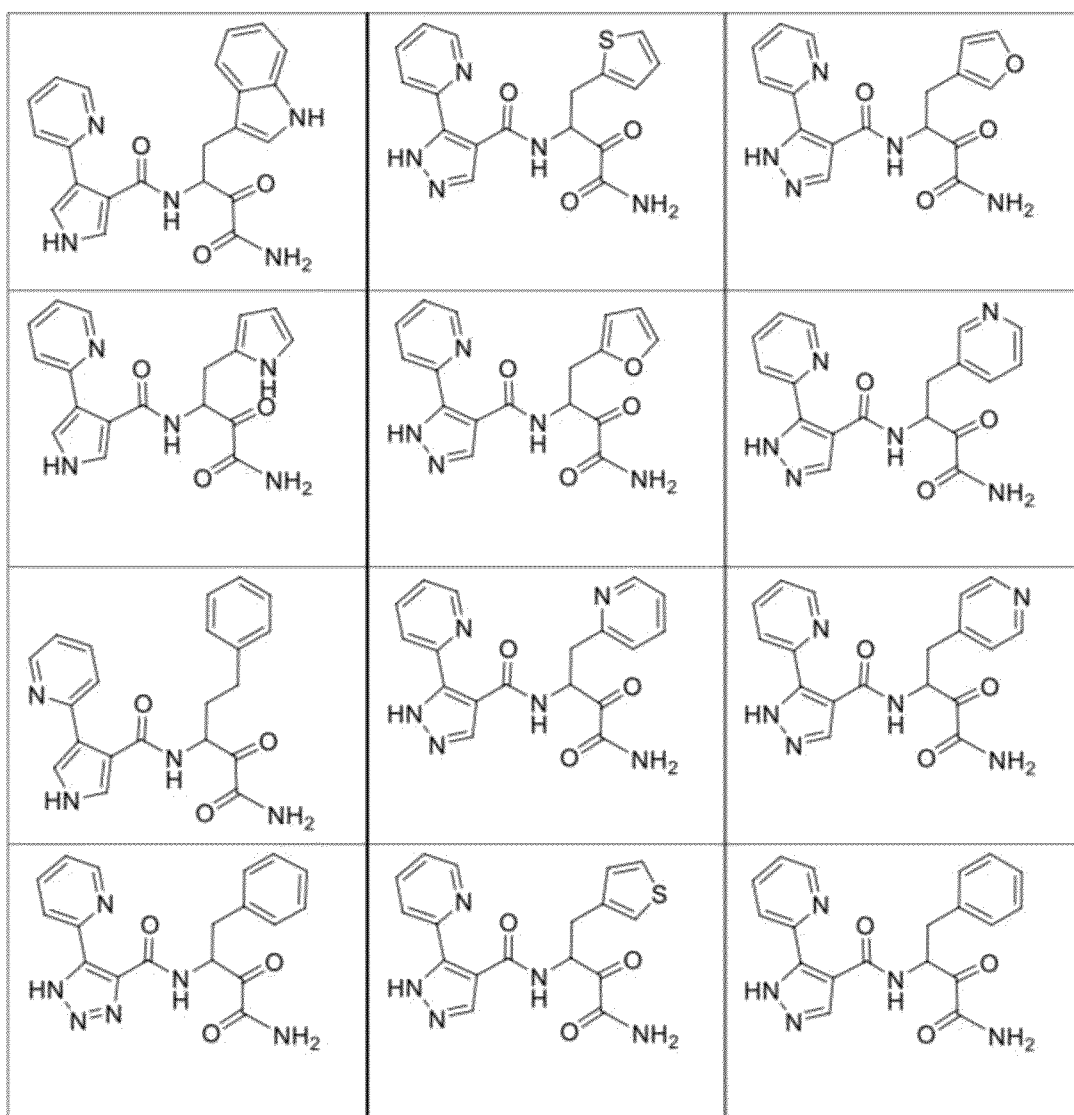


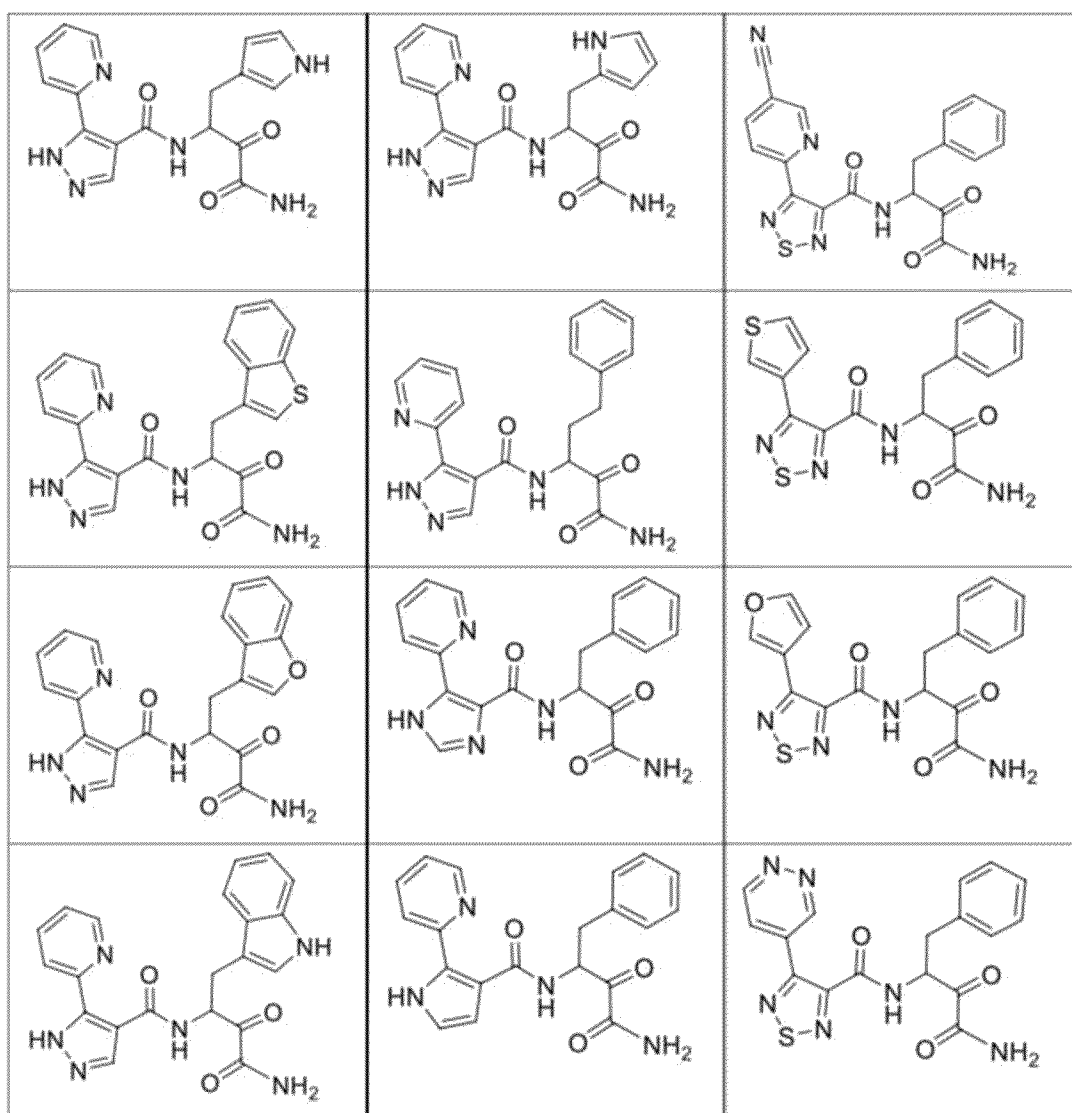


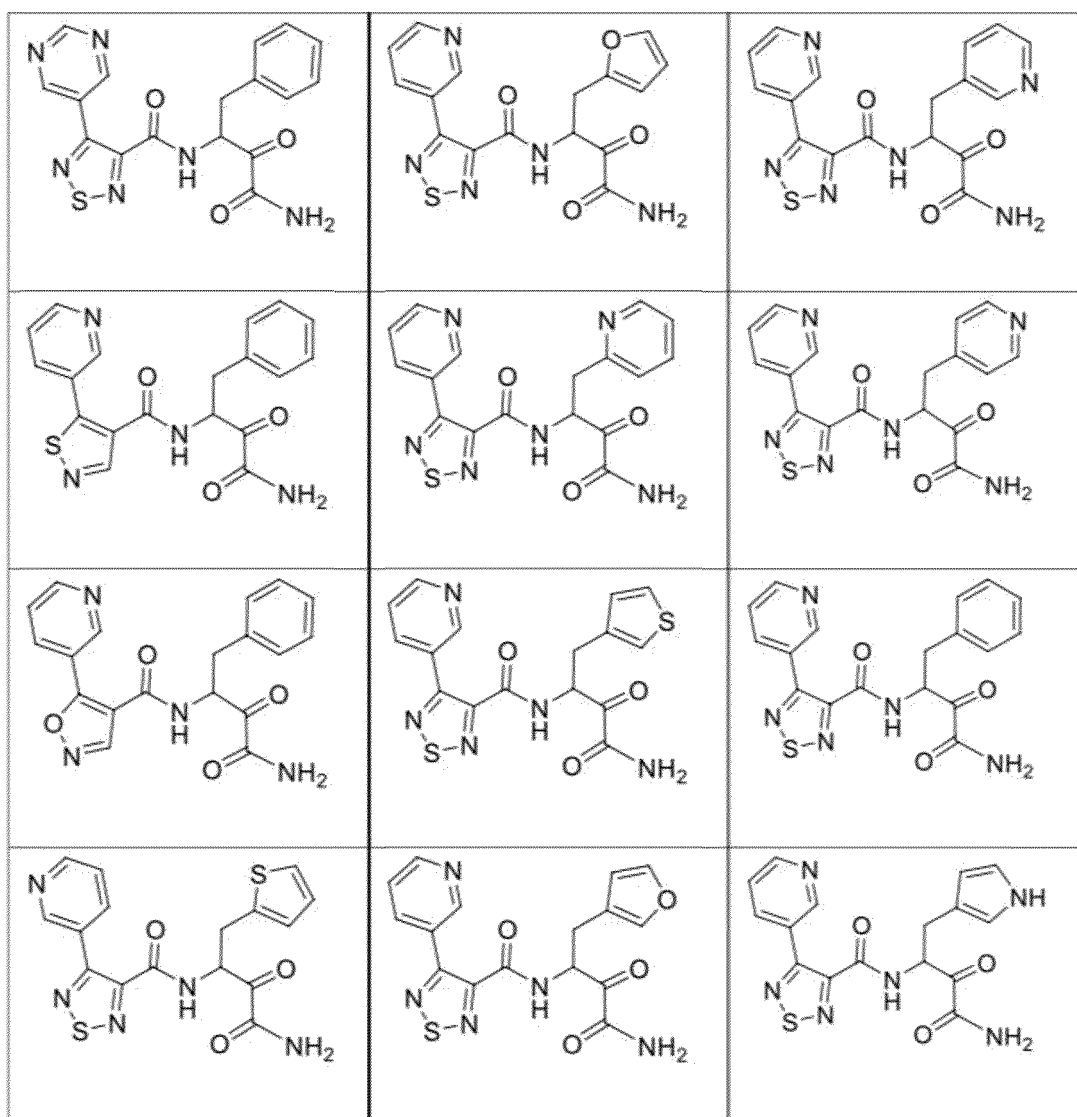


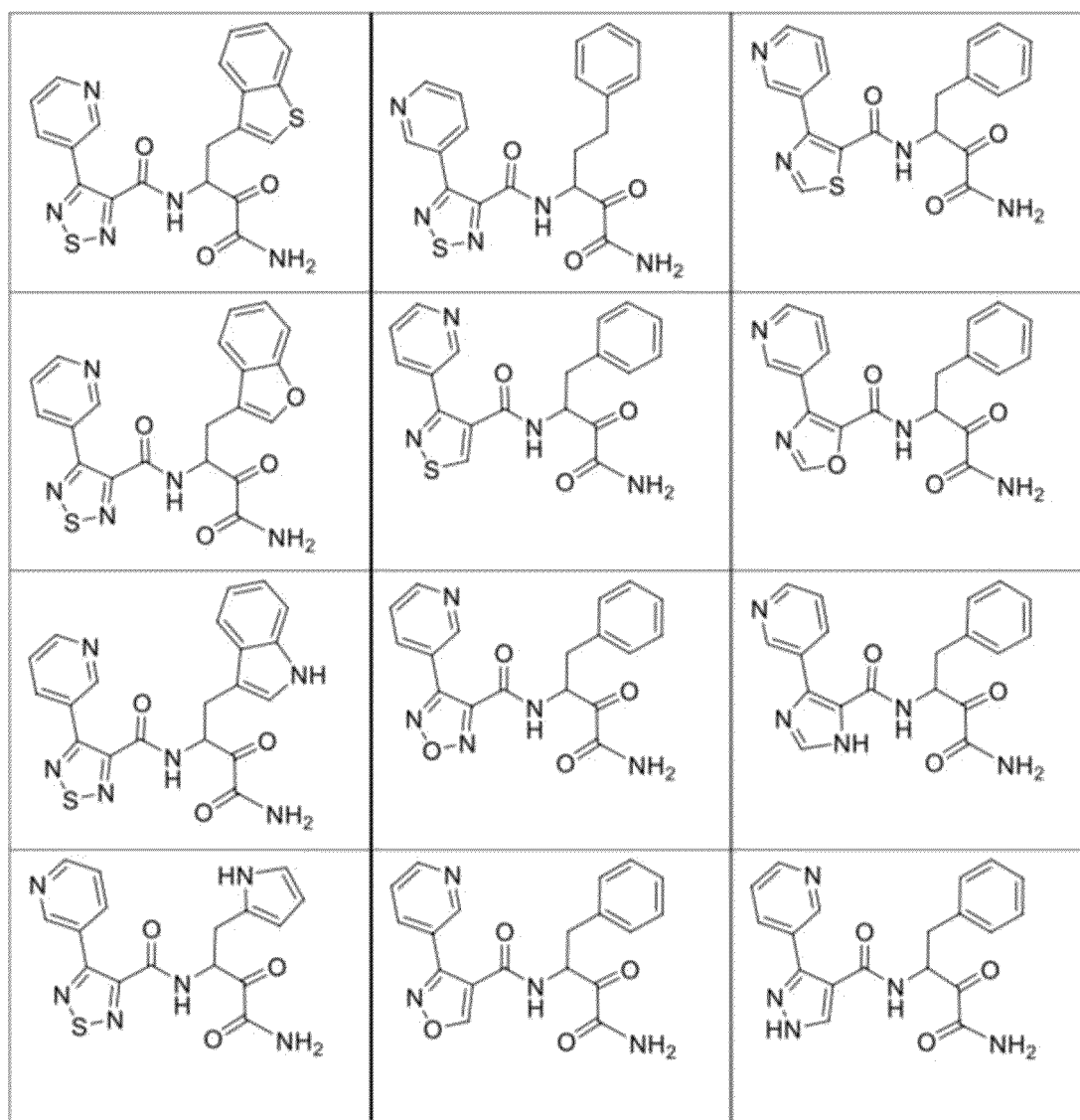


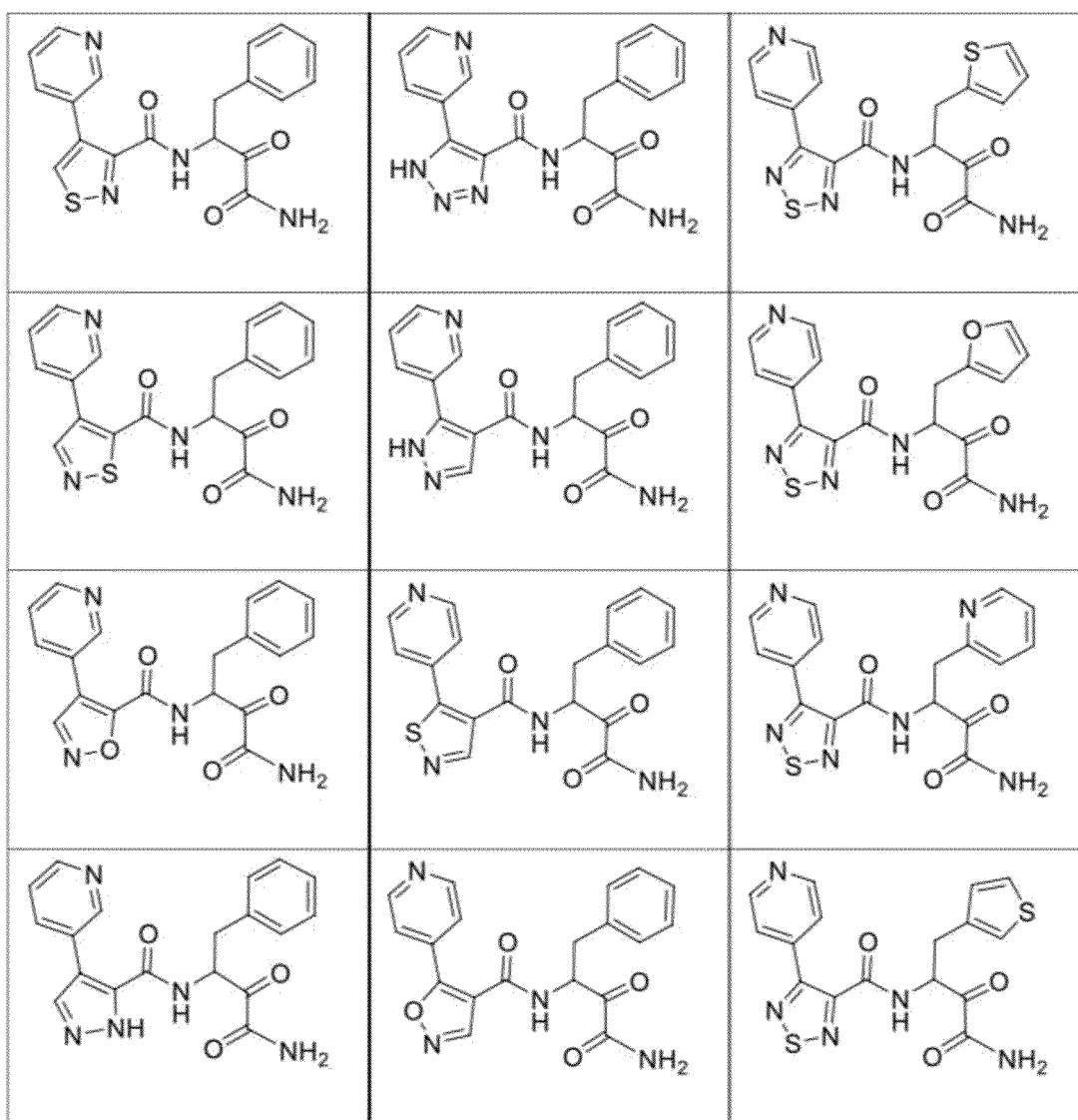


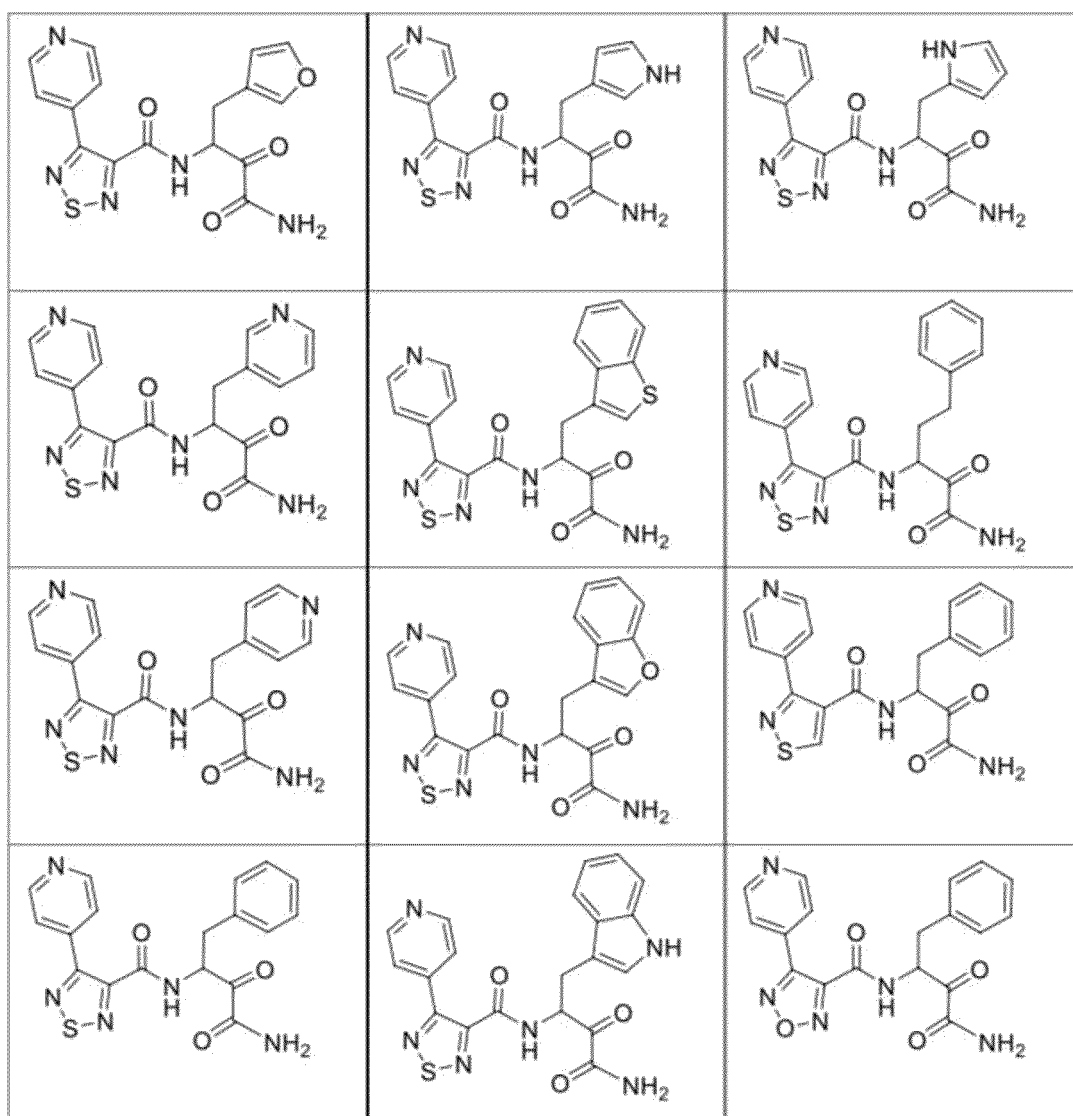


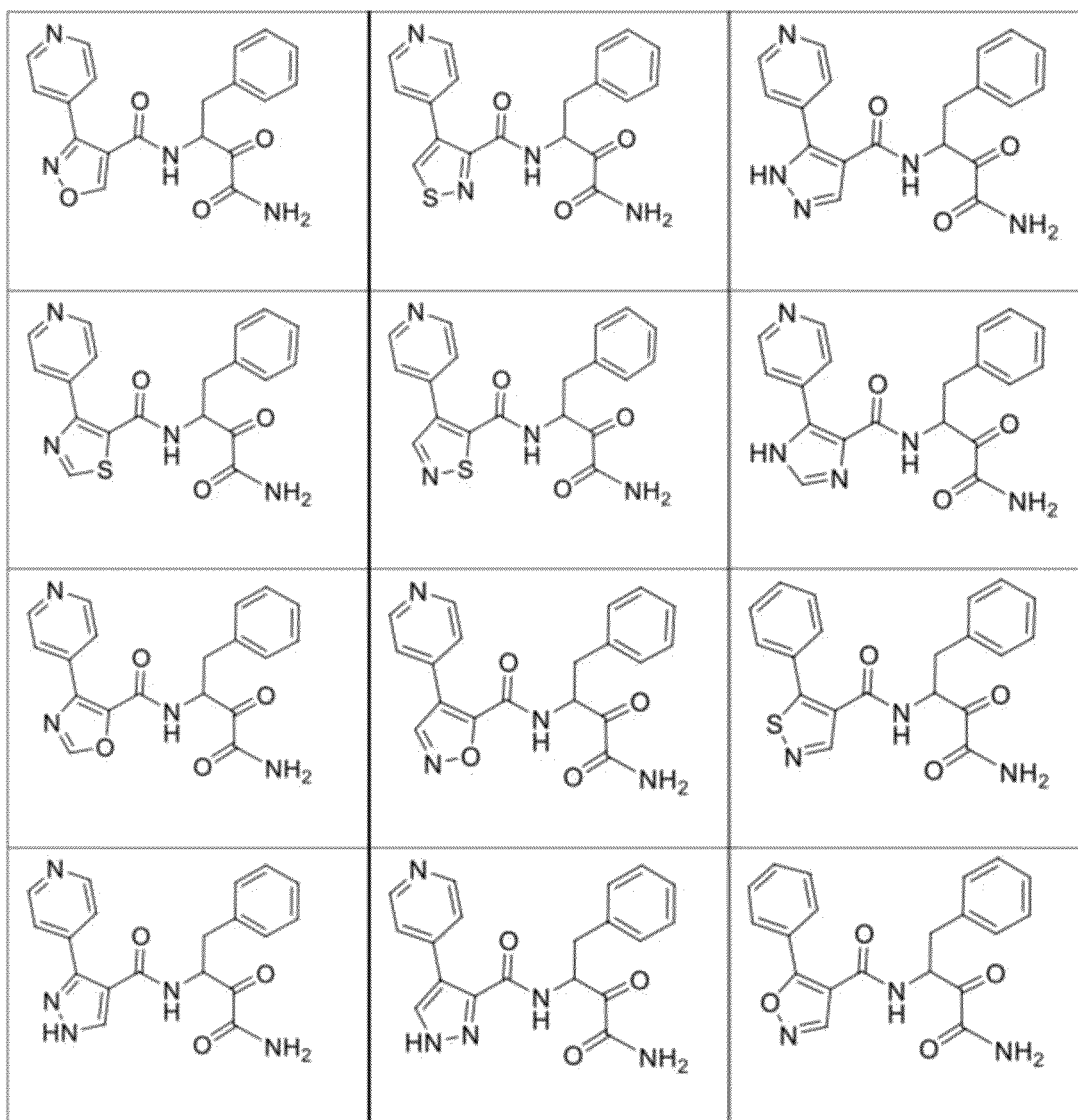


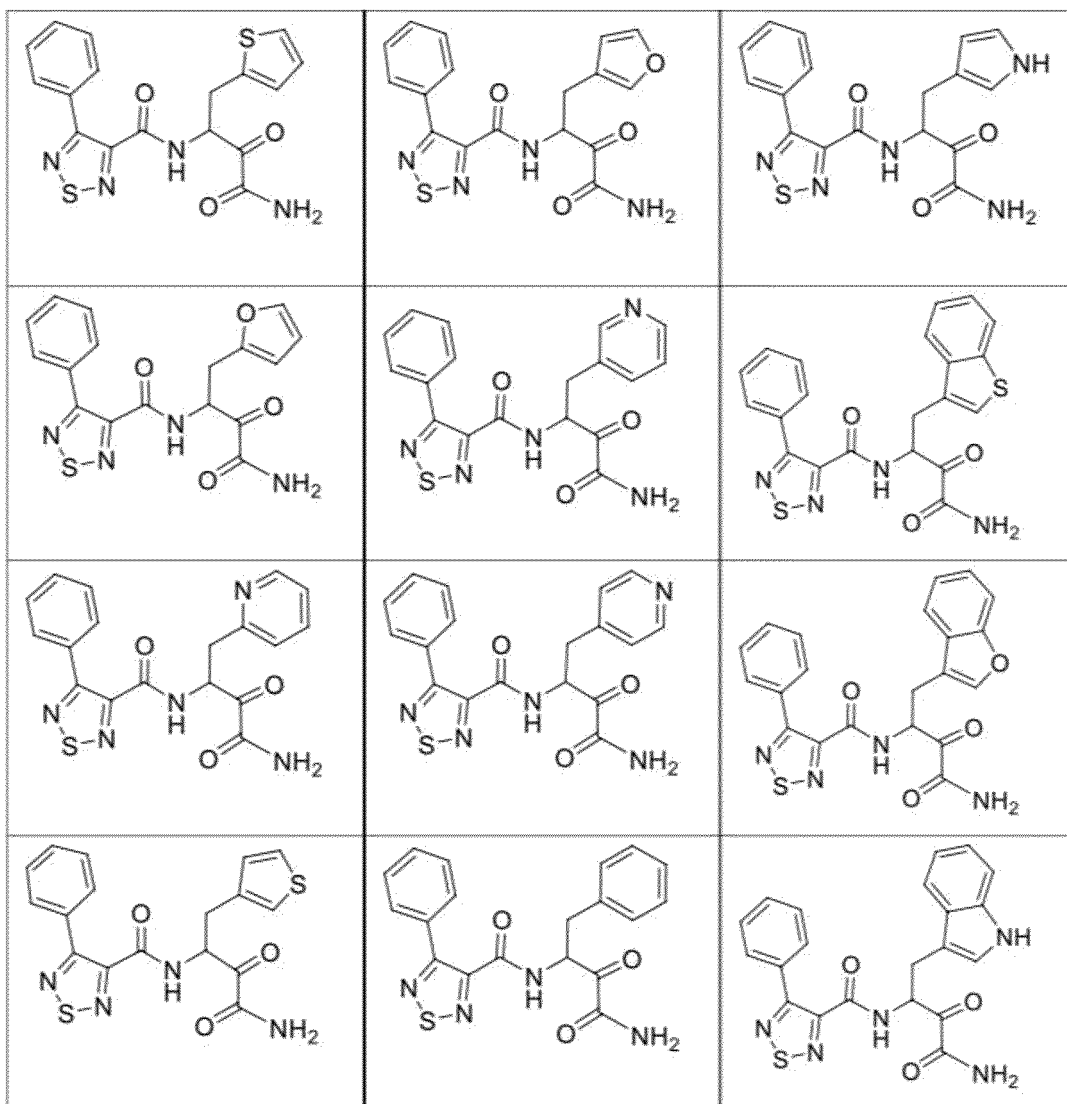


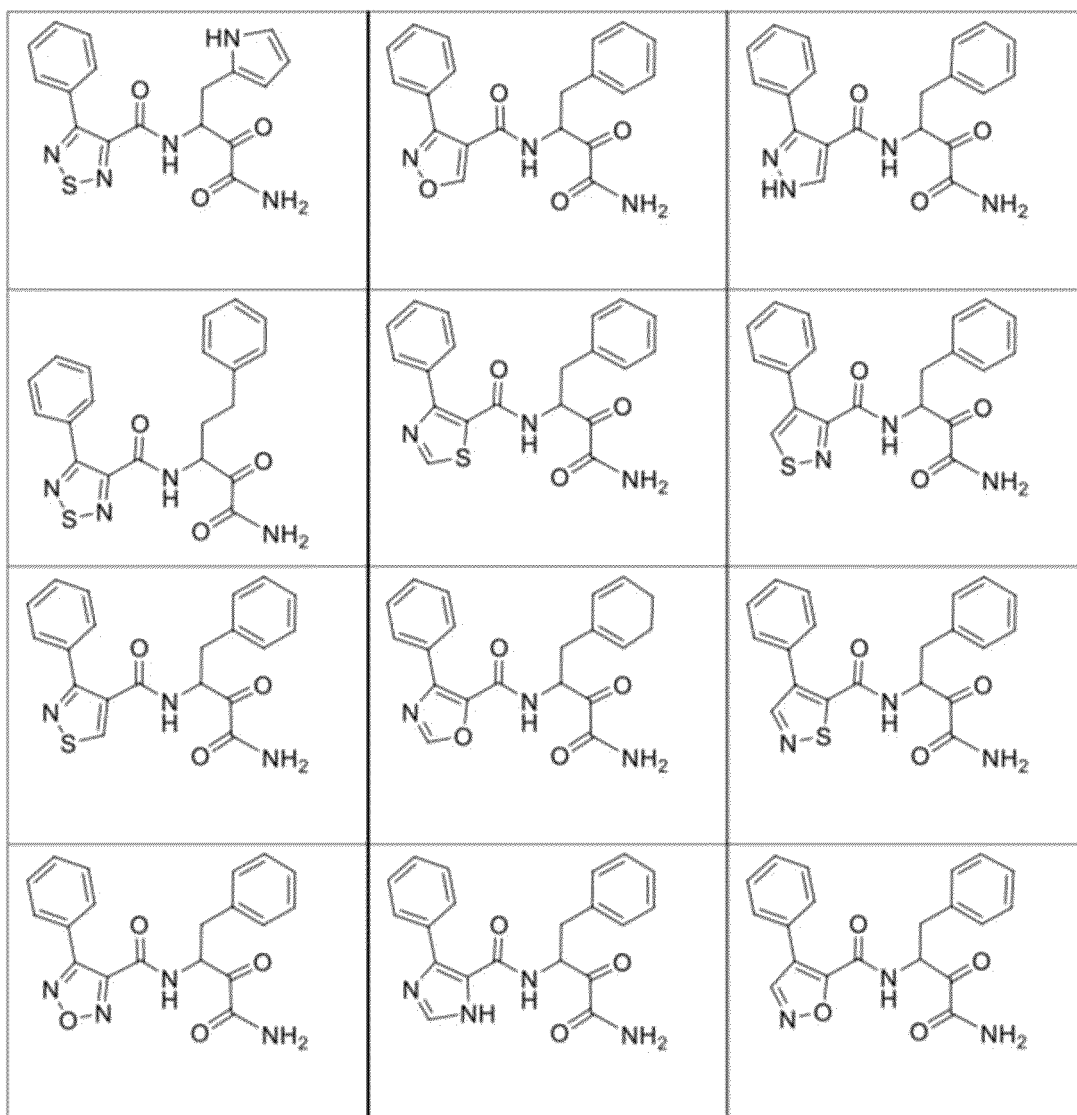


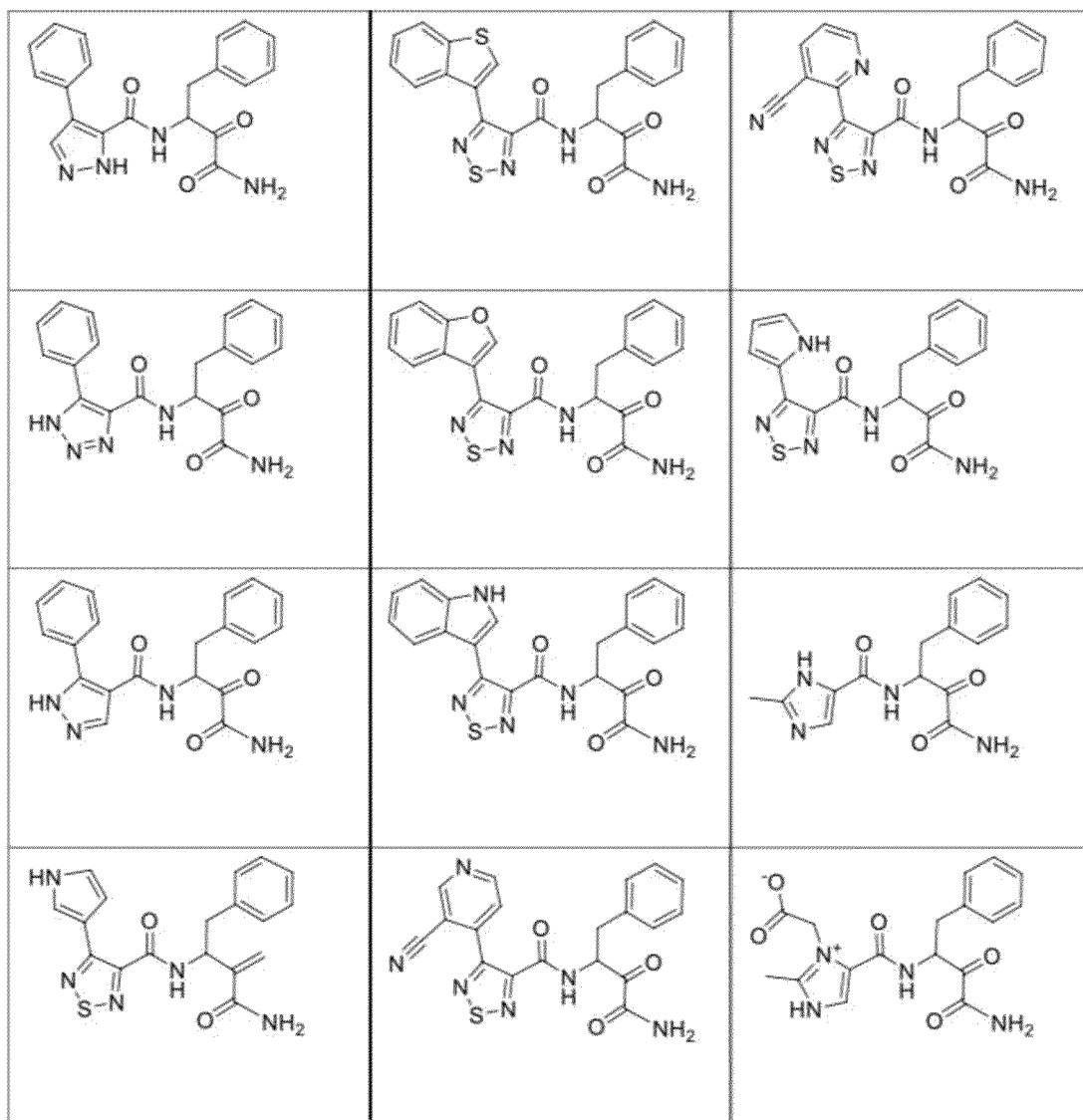


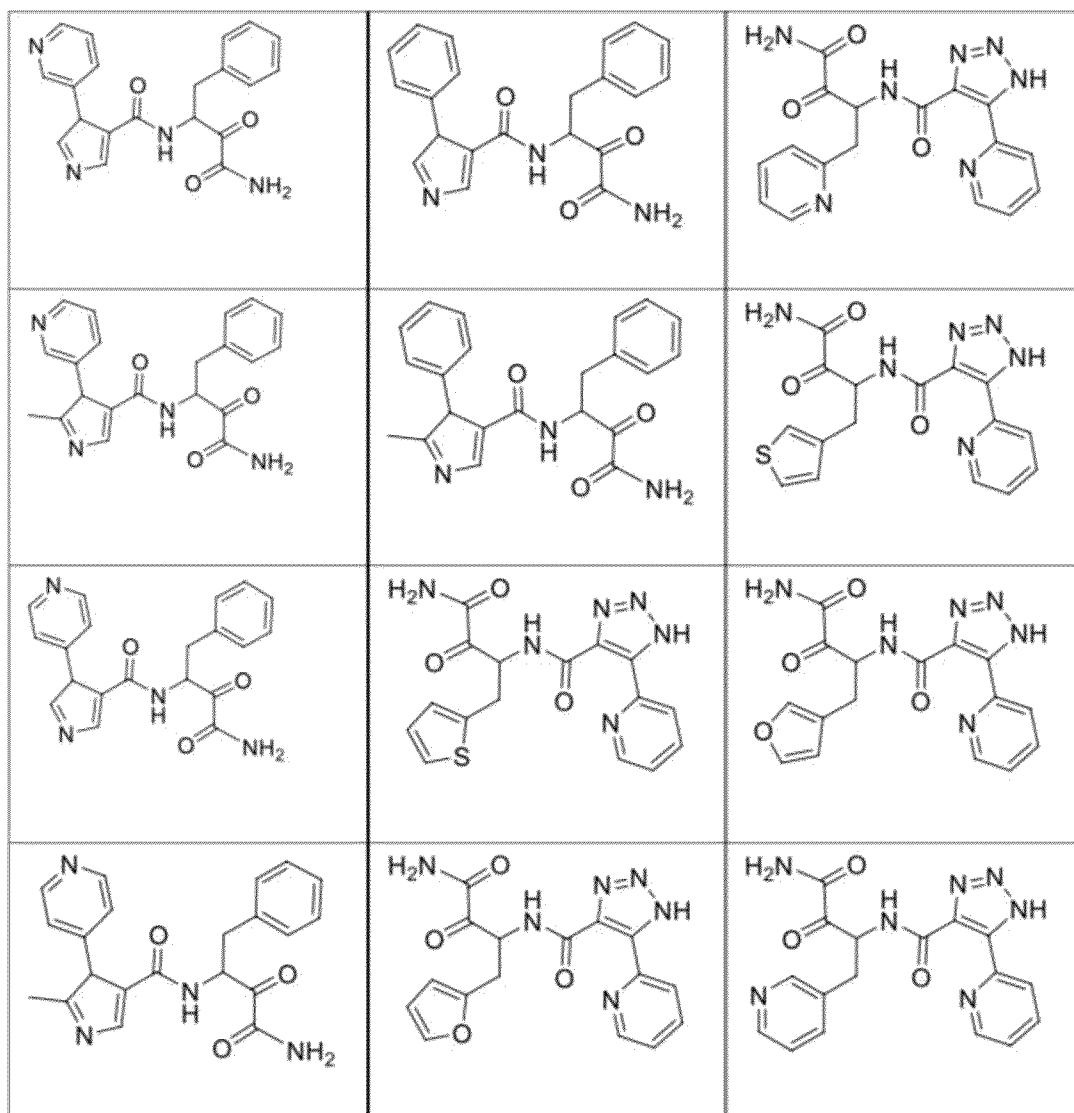


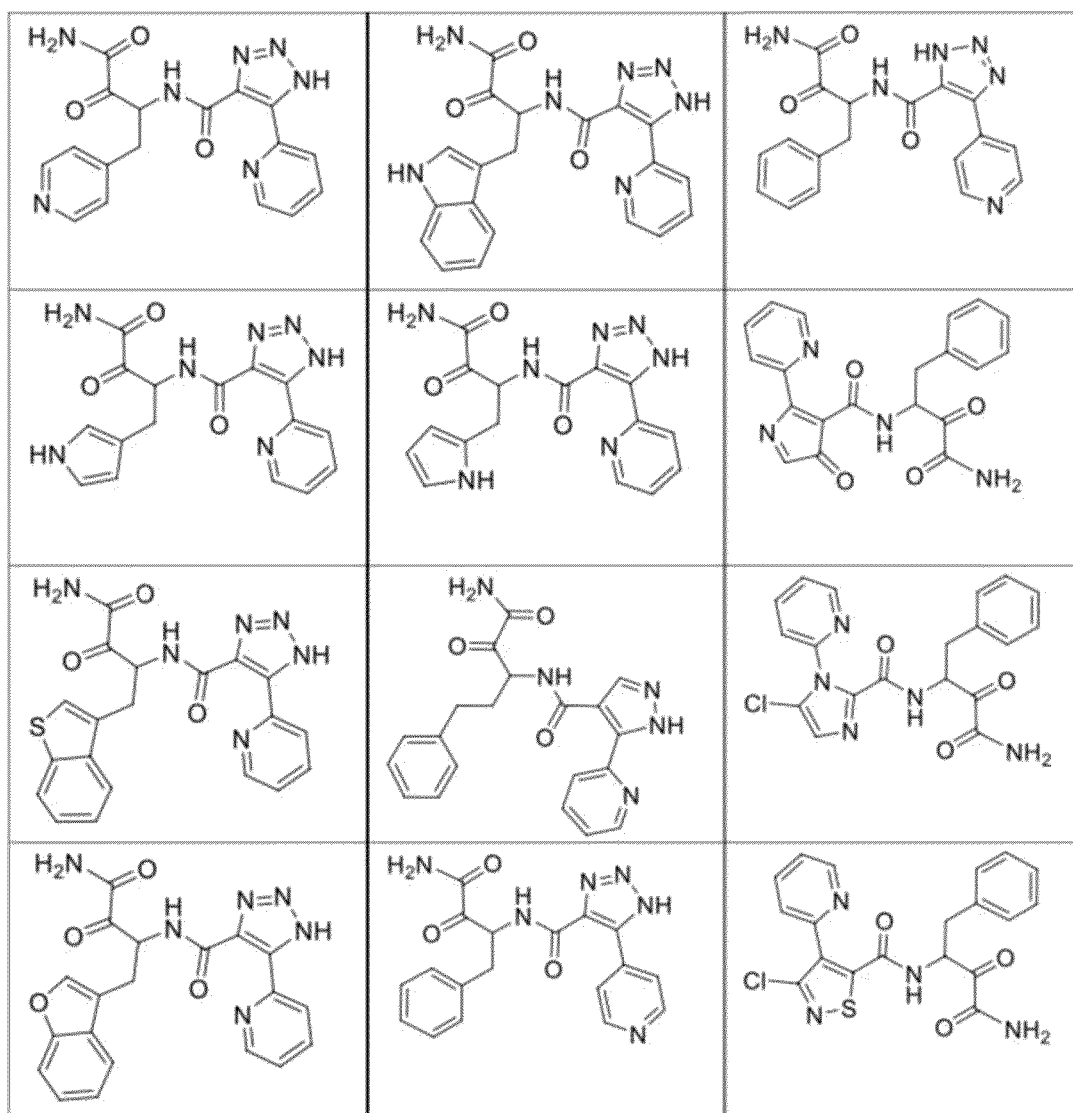


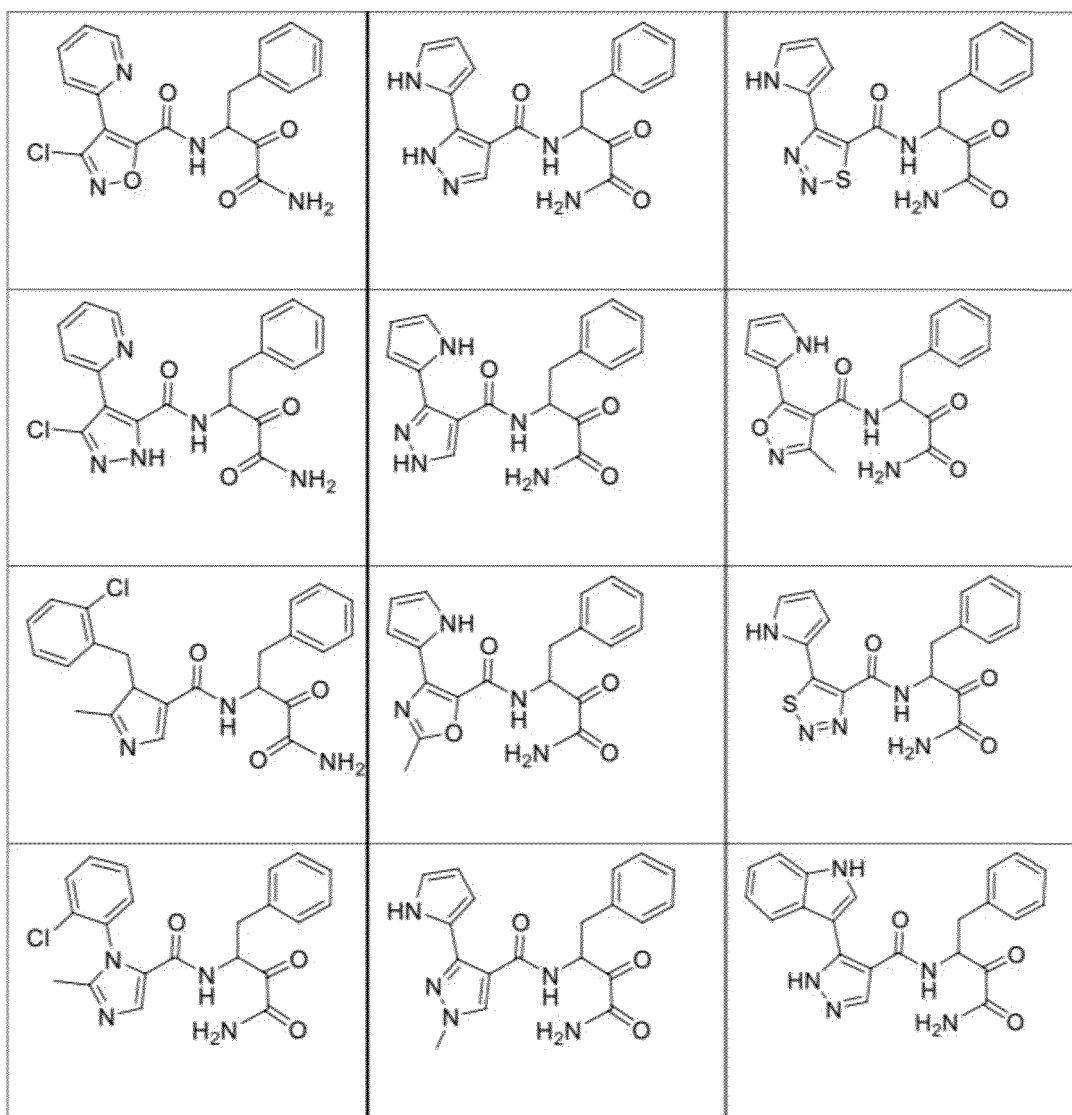


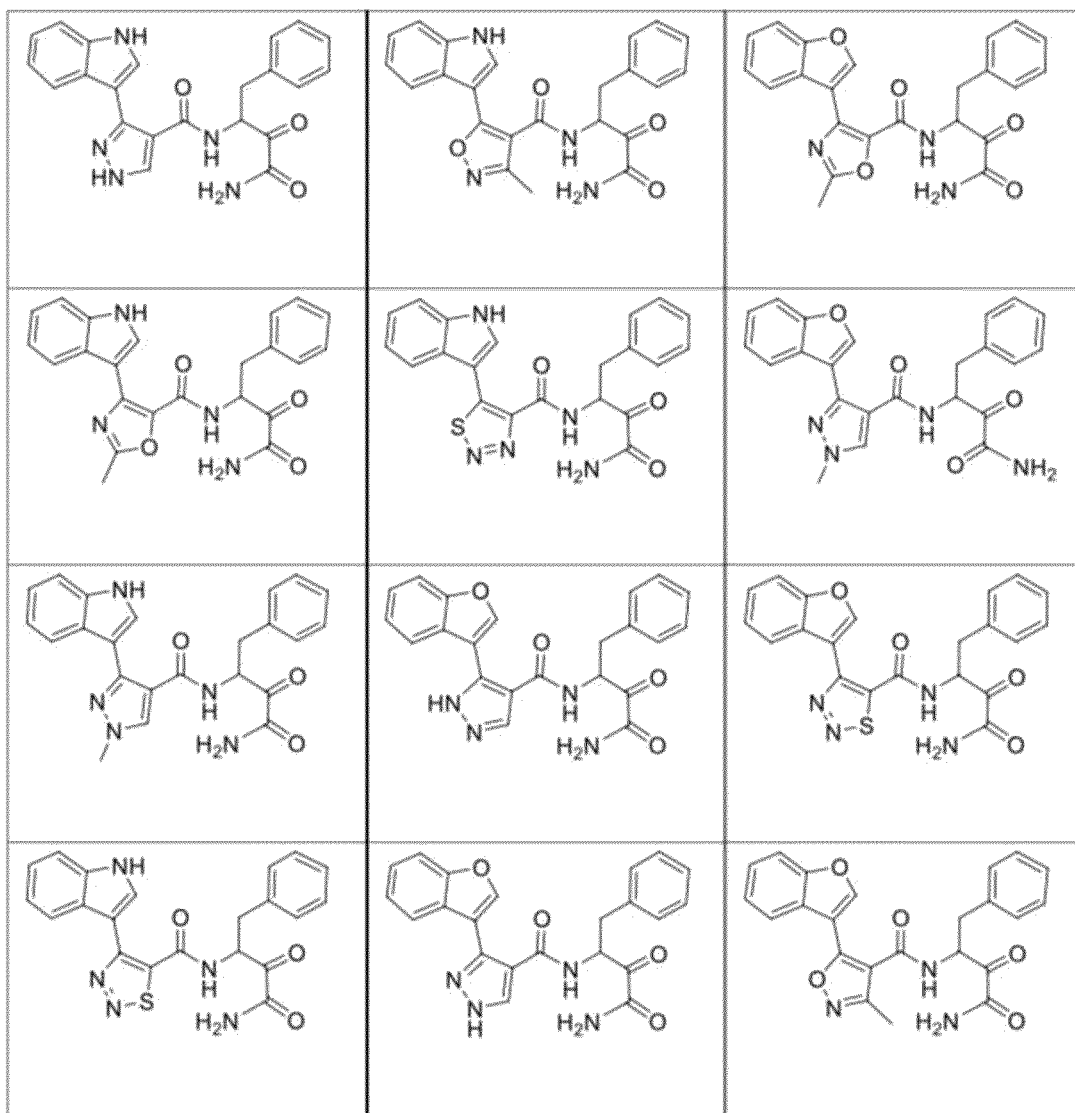


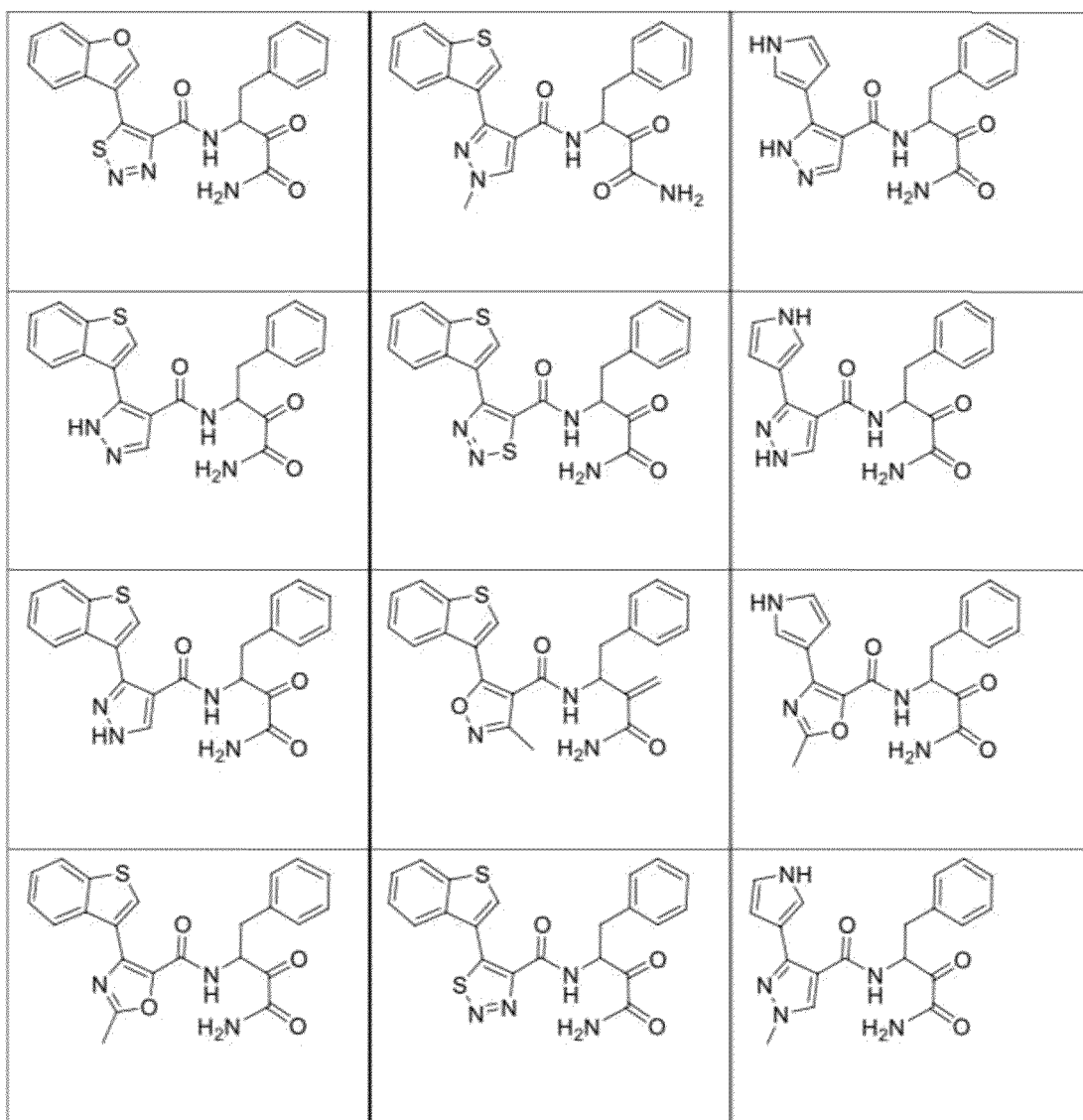


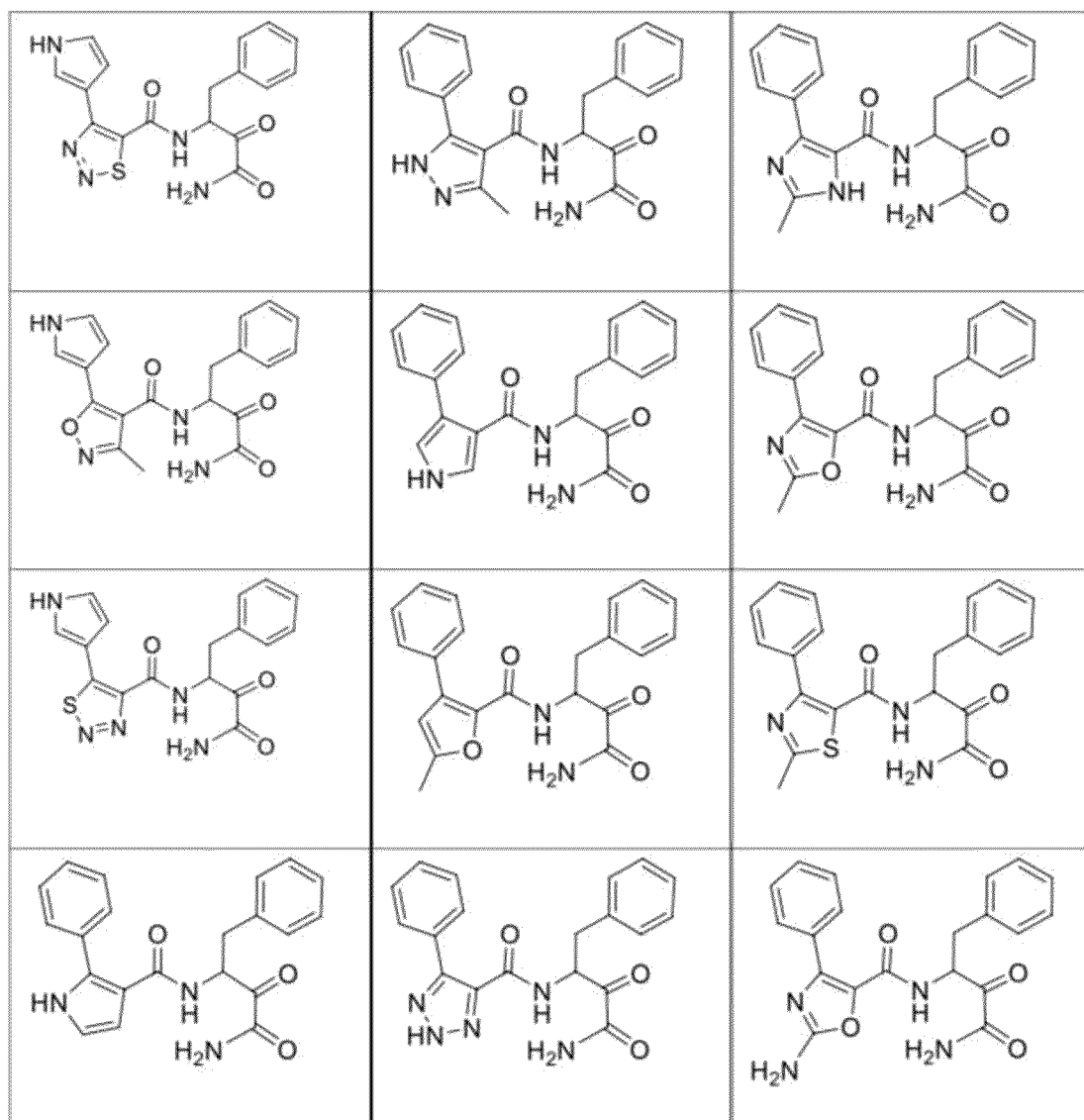


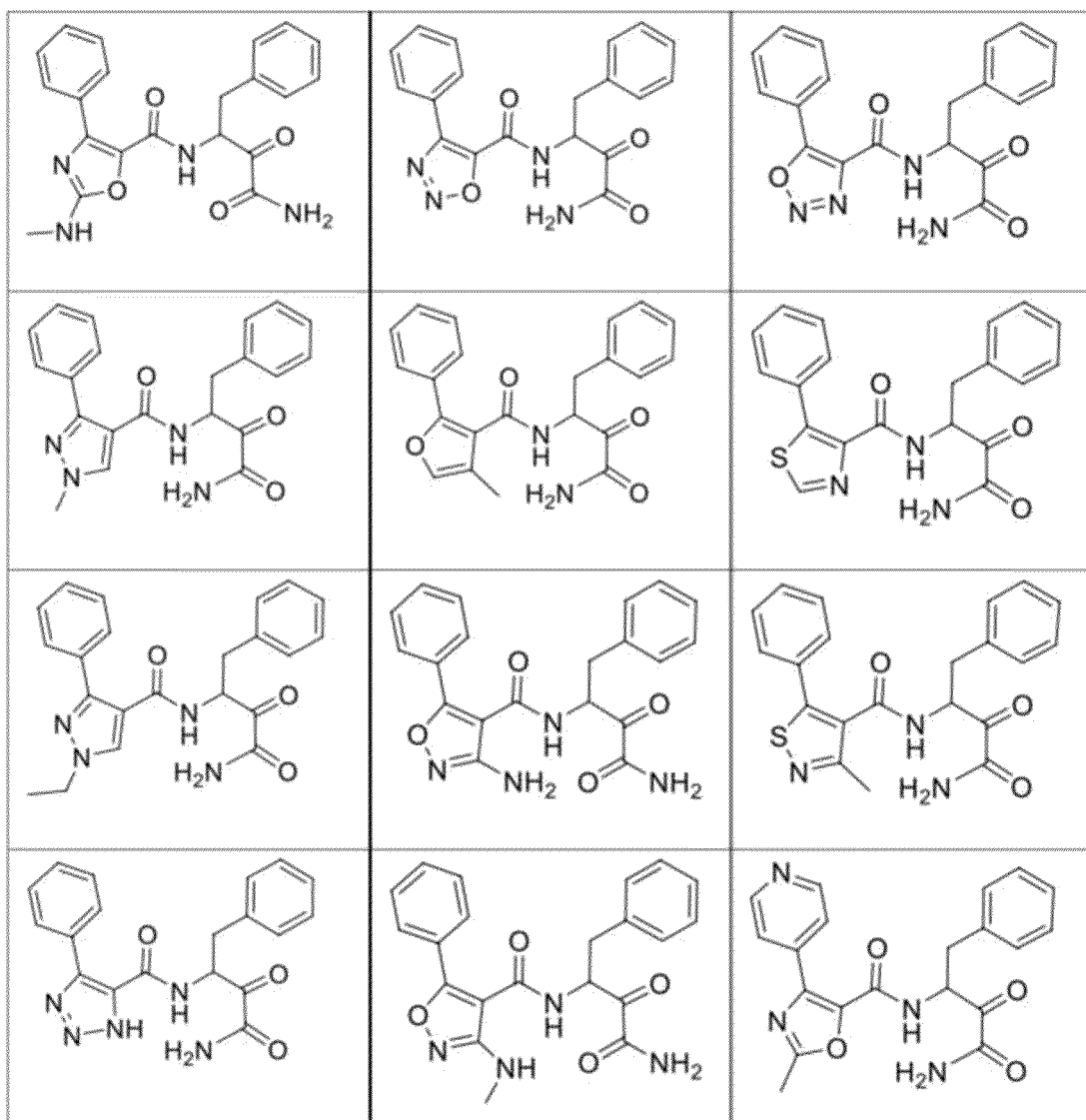


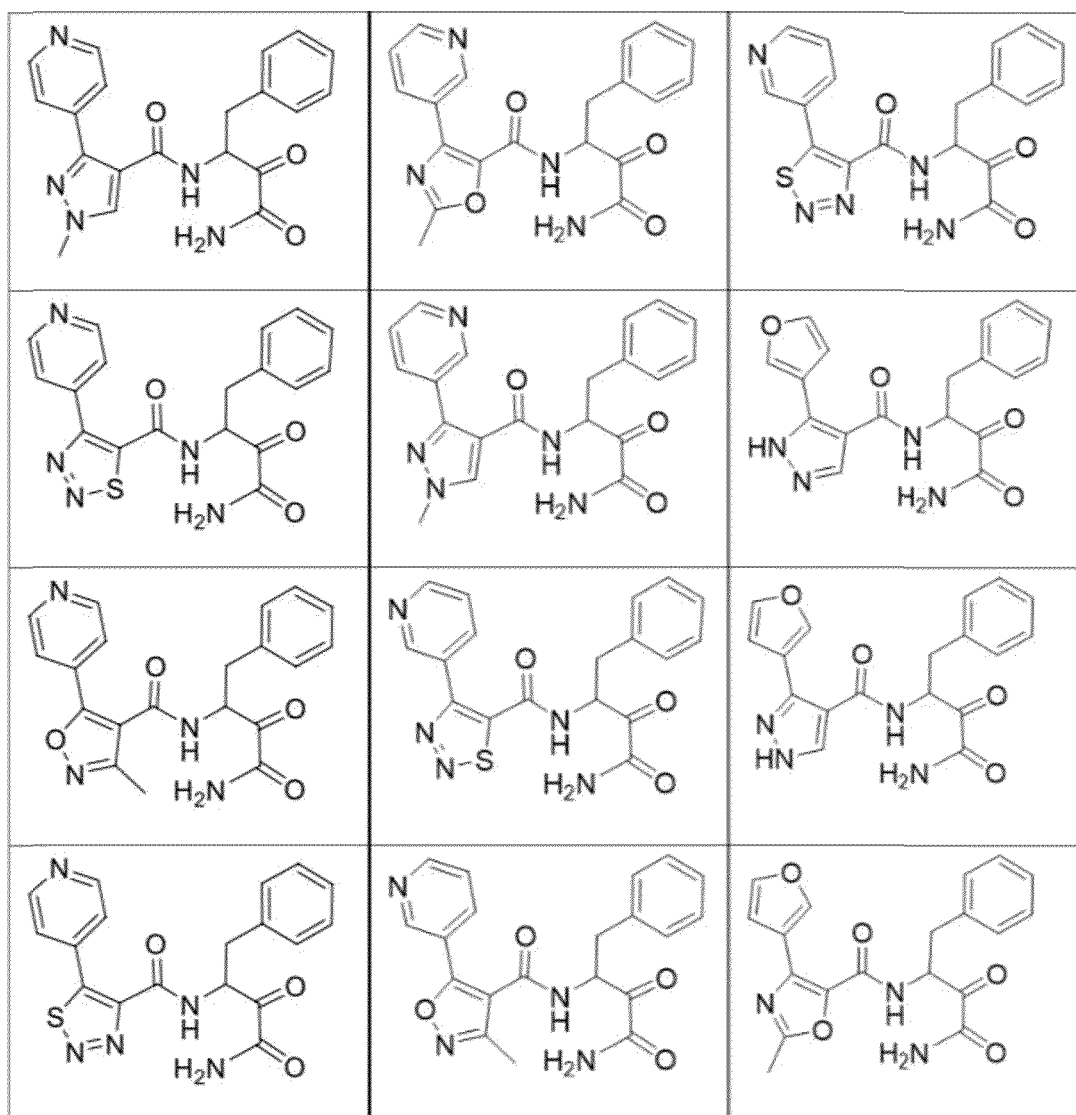


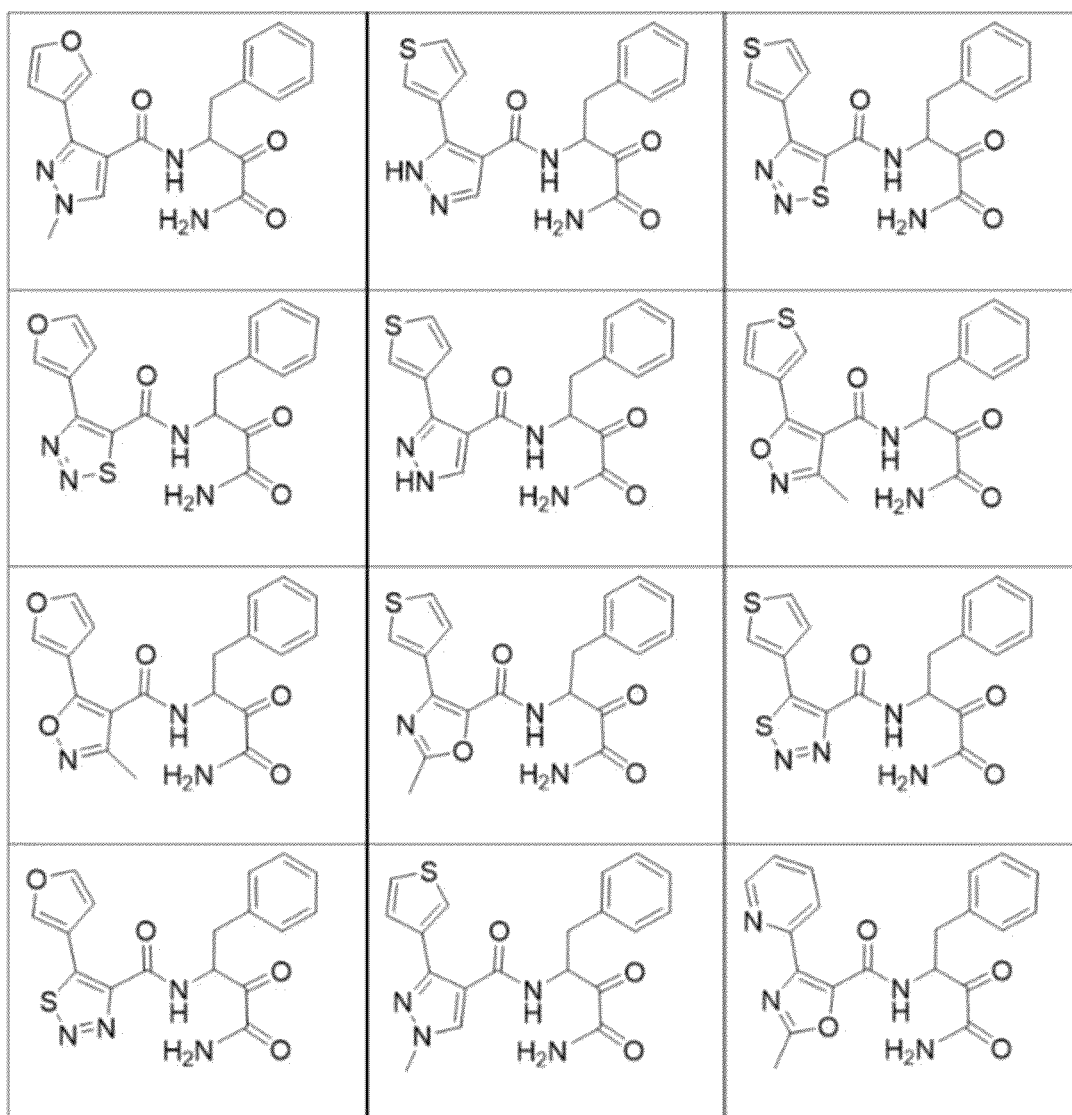


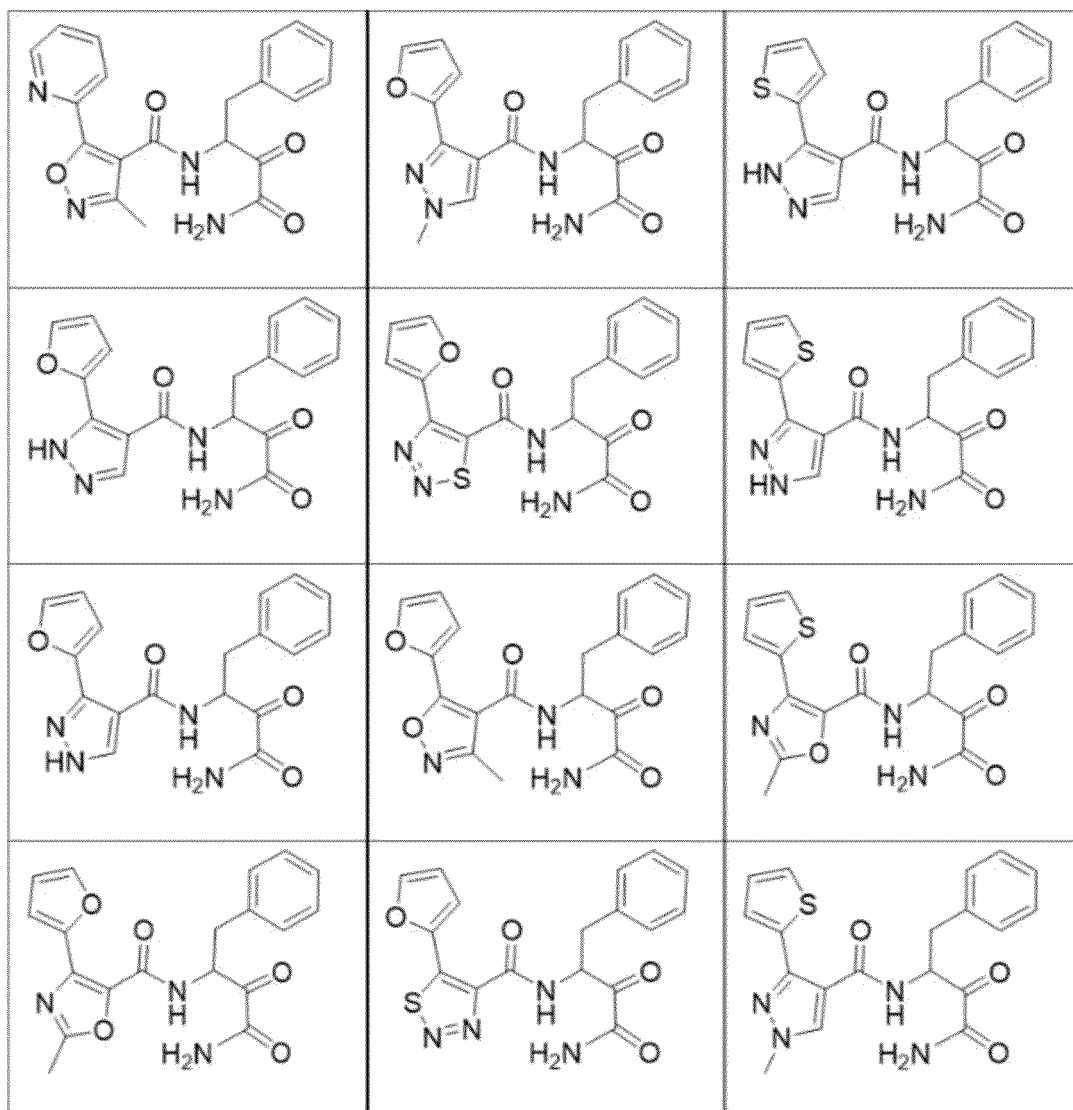


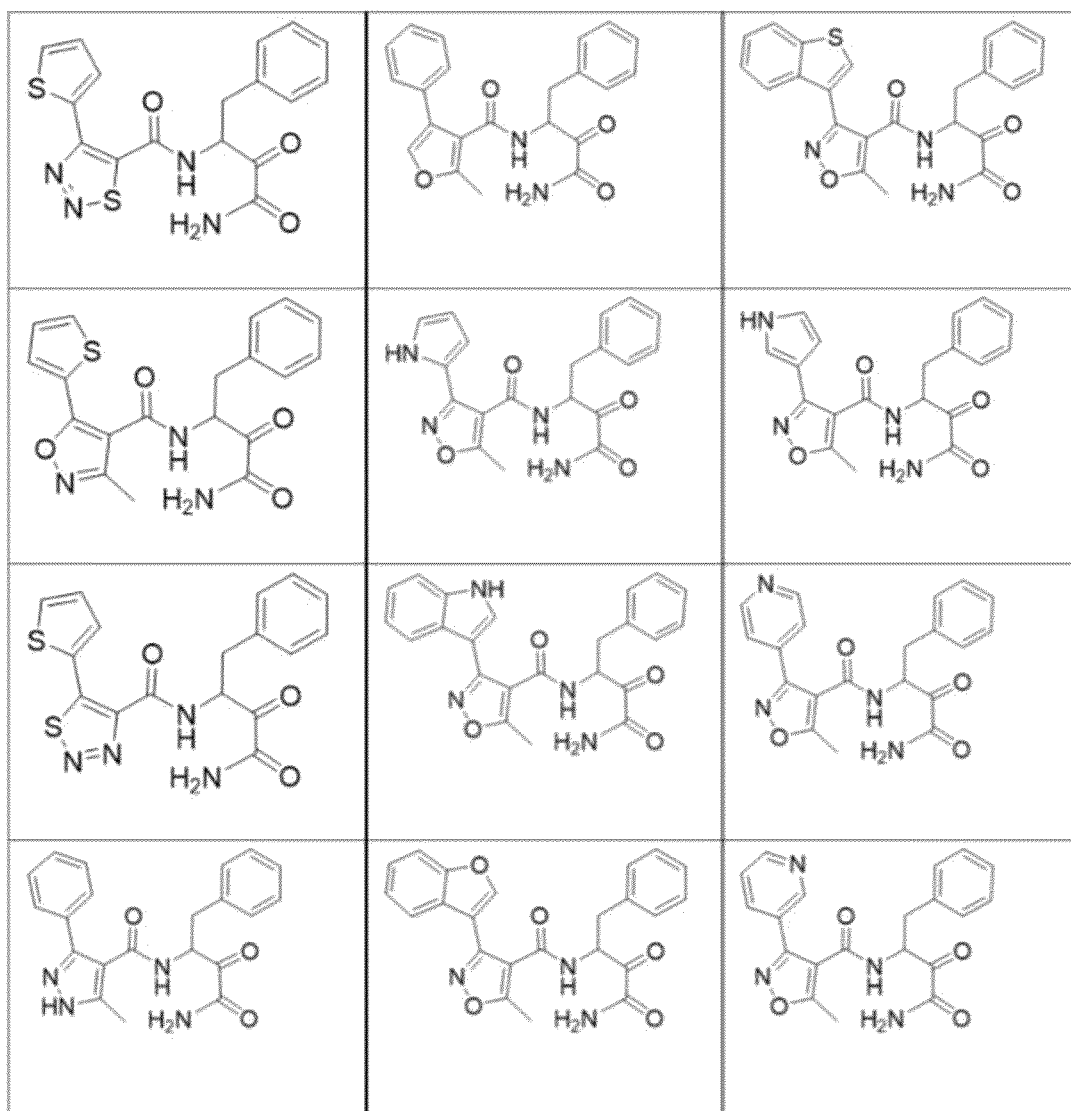


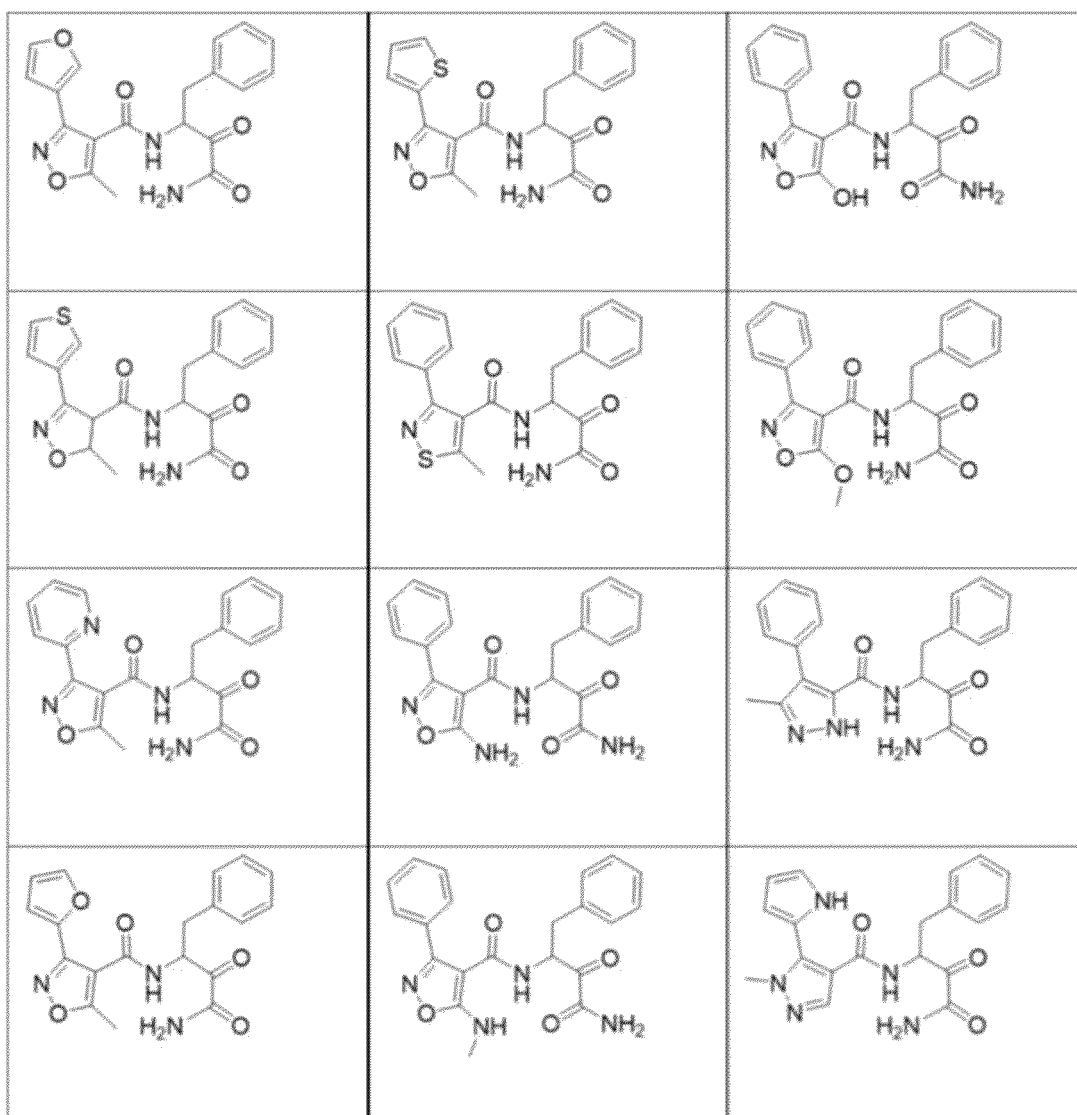


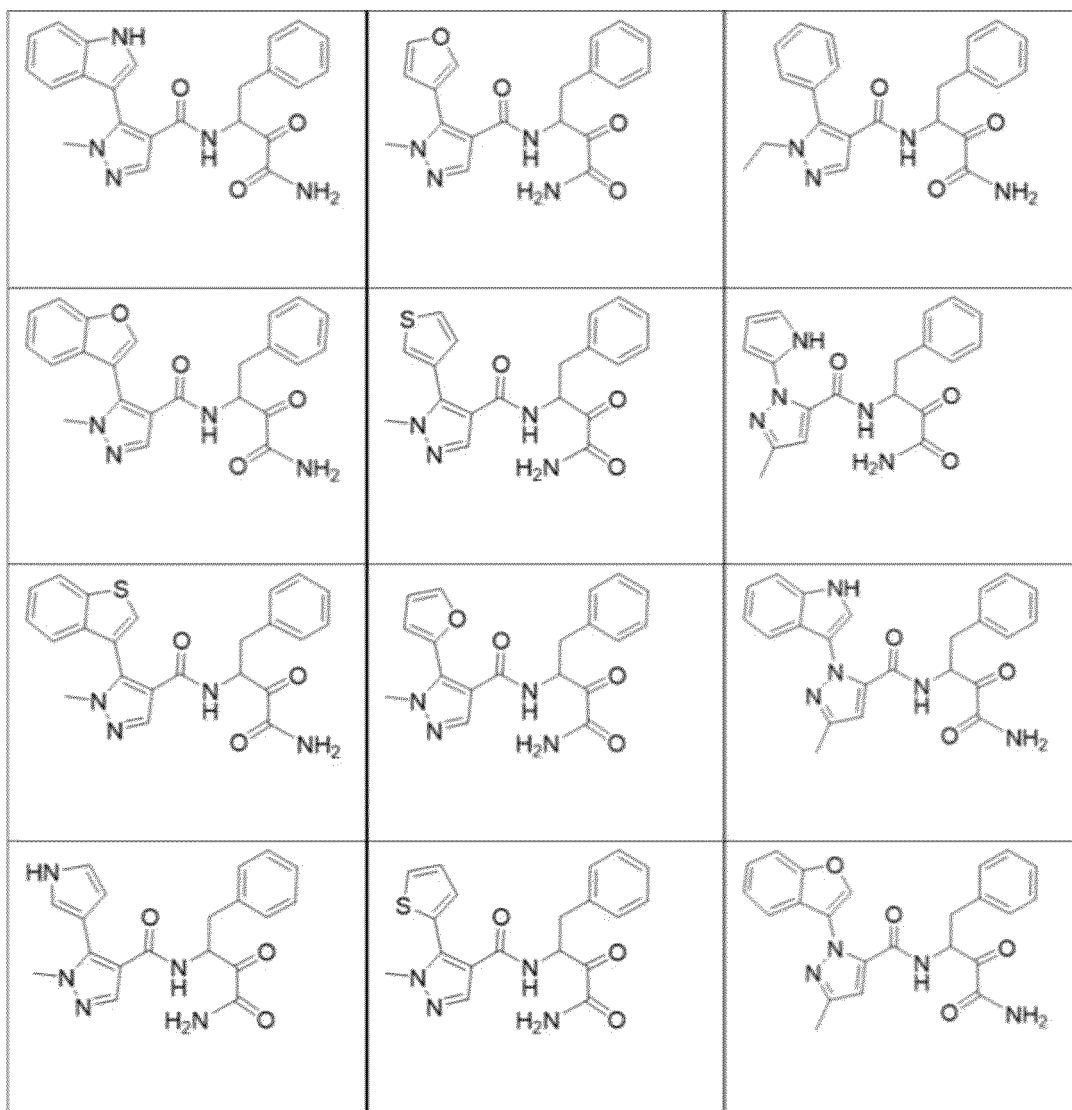


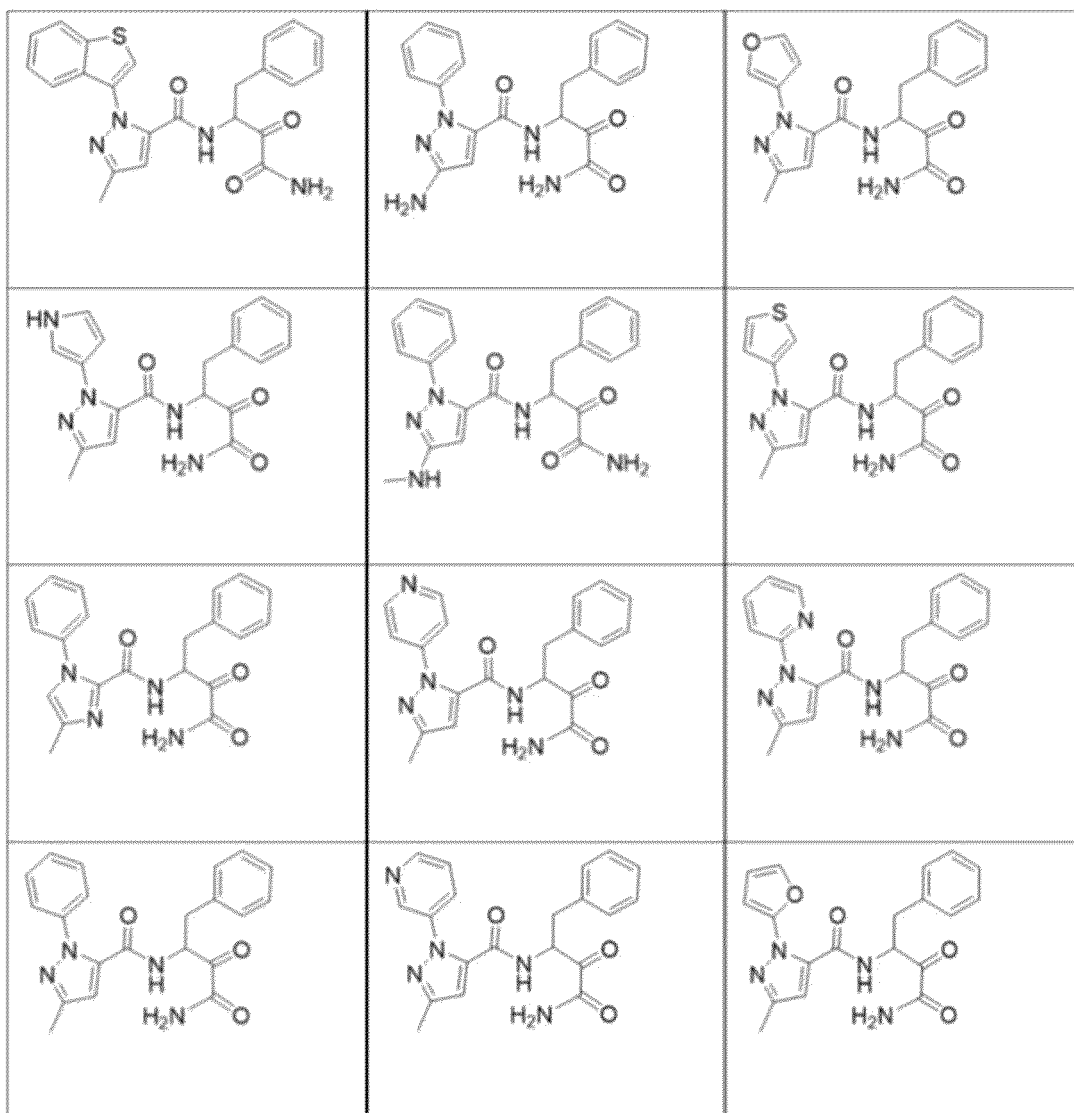


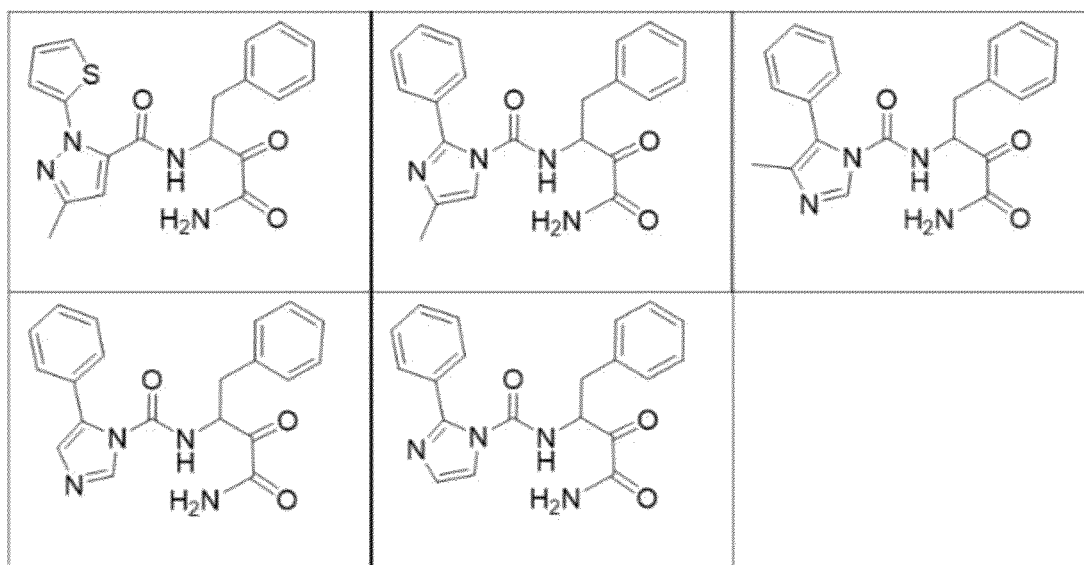












[0215] Quando os compostos aqui descritos têm pelo menos um centro quiral, podem existir como enantiômeros e diastereômeros individuais ou como misturas de tais isômeros, incluindo-se racematos. A separação dos isômeros individuais ou a síntese seletiva dos isômeros individuais são conseguidas através da aplicação de vários métodos que são bem conhecidos dos praticantes na técnica. Salvo indicação em contrário, todos esses isômeros e as suas misturas estão incluídos no escopo dos compostos aqui divulgados. Além disso, os compostos aqui divulgados podem existir em uma ou mais formas cristalinas ou amorfas. Salvo indicação em contrário, todas essas formas estão incluídas no escopo dos compostos aqui divulgados, incluindo-se quaisquer formas polimórficas. Além disso, alguns dos compostos aqui divulgados podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns.

Salvo indicação em contrário, tais solvatos estão incluídos no escopo dos compostos aqui divulgados.

[0216] O especialista na técnica reconhecerá que algumas estruturas aqui descritas podem ser formas de ressonância ou tautômeros de compostos que podem ser representados de forma razoável por outras estruturas químicas, mesmo quando cineticamente; o especialista na técnica reconhece que tais estruturas podem representar apenas uma porção muito pequena de uma amostra de tal(is) composto(s). Tais compostos são considerados dentro do escopo das estruturas representadas, embora tais formas de ressonância ou tautômeros não sejam aqui representados.

Compostos Isotopicamente Marcados

[0217] Isótopos podem estar presentes nos compostos descritos. Cada elemento químico, tal como representado na estrutura de um composto, pode incluir qualquer isótopo do referido elemento. Os isótopos podem ser isótopos de carbono, cloro, flúor, hidrogênio, iodo, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e tecnécio, incluindo-se ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^2H , ^3H , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , e $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Por exemplo, na estrutura de um composto, um átomo de hidrogênio pode estar explicitamente divulgado ou compreendido como estando presente no composto. Em qualquer posição do composto em que possa estar presente um átomo de hidrogênio, o átomo de

hidrogênio pode ser qualquer isótopo de hidrogênio, incluindo-se mas não se limitando a hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério). Assim, a referência aqui a um composto abrange todas as formas isotópicas potenciais, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

Os compostos marcados isotopicamente das presentes modalidades são úteis na distribuição tecidual de fármacos e de substratos e em ensaios de ocupação de alvos. Por exemplo, compostos isotopicamente marcados são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos) e em PET (tomografia por emissão de pósitrons), como aqui discutido.

Definições

[0218] Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm os mesmos significados que normalmente são entendido por um especialista na técnica à qual esta invenção pertence. Todas as patentes, aplicações, aplicações publicadas e outras publicações são incorporadas por referência em sua totalidade. No caso de existir uma pluralidade de definições para um termo aqui, aquelas nesta seção prevalecem, salvo indicação em contrário.

[0219] Um "pró-fármaco" refere-se a um agente que é convertido no fármaco parental *in vivo*. Os pró-fármacos são frequentemente úteis porque, em algumas situações,

podem ser mais fáceis de administrar do que o fármaco parental. Eles podem, por exemplo, estar biodisponíveis por administração oral, ao passo que os parentais, não. O pró-fármaco também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em comparação com a do fármaco parental. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto que é administrado como um éster (o "pró-fármaco") para facilitar a transmissão através de uma membrana celular em que a solubilidade da água é prejudicial à mobilidade, mas que é então metabolicamente hidrolisado no ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez dentro da célula, onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro exemplo de um pró-fármaco pode ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido em que o peptídeo é metabolizado para revelar o grupamento ativo. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em *Design de Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0220] O termo "éster pró-fármaco" refere-se a derivados dos compostos aqui divulgados formados pela adição de qualquer um dos vários grupos formadores de éster que são hidrolisados sob condições fisiológicas. Exemplos de grupos éster pró-fármaco incluem pivoiloximetil,

acetoximetil, ftalidil, indanil e metoximetil, bem como outros grupos conhecidos na técnica, incluindo-se um grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil. Outros exemplos de grupos de éster grupos éster pró-fármaco podem ser encontrados, por exemplo, em T. Higuchi e V. Stella, em "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); e "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (fornecendo exemplos de ésteres úteis como pró-fármacos para compostos contendo grupos carboxil). Cada uma das referências acima mencionadas é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[0221] "Metabólitos" dos compostos aqui divulgados incluem espécies ativas que são produzidas após a introdução dos compostos no meio biológico.

[0222] "Solvato" refere-se ao composto formado pela interação de um solvente e um composto aqui descritos, um metabólito, ou um sal dos mesmos. Solvatos adequados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo-se hidratos.

[0223] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais que retêm a eficácia biológica e propriedades de um composto, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis para uso em um produto

farmacêutico. Em muitos casos, os compostos aqui descritos são capazes de formar sais de ácidos e/ou bases em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxil ou grupos semelhantes aos mesmos. Sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes. Os ácidos orgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e semelhantes. Sais de adição de bases farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhantes; particularmente preferidos são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias,

secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo-se aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básicas e semelhantes, especificamente tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina. Muitos desses sais são conhecidos na técnica, como descrito em WO 87/05297, Johnston et al., publicado em 11 de Setembro de 1987 (aqui incorporado por referência na sua totalidade).

[0224] Como aqui usado, "de C_a a C_b" ou "C_{a-b}", em que "a" e "b" são números inteiros, referem-se ao número de átomos de carbono no grupo especificado. Ou seja, o grupo pode conter de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Assim, por exemplo, um "alquil de C₁ a C₄" ou "C₁₋₄ alquil" referem-se a todos os grupos alquil com 1 a 4 carbonos, isto é, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- e (CH₃)₃C-.

[0225] Os termos "halogênio" ou "halo", como usados aqui, significam qualquer um dos átomos radioestáveis da coluna 7 da Tabela Periódica dos Elementos, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo, sendo preferidos flúor e cloro.

[0226] Como aqui usado, "alquil" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que está totalmente saturada (isto é, não contém ligações duplas ou

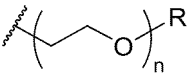
triplas). O grupo alquil pode ter de 1 a 20 átomos de carbono (sempre que aparece aqui, um intervalo numérico tal como "1 a 20" refere-se a cada número inteiro no intervalo dado; por exemplo "1 a 20 átomos de carbono" significa que o grupo alquil pode consistir em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono etc., com até e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "alquil" onde nenhum intervalo numérico é designado). O grupo alquil também pode ser um alquil de tamanho médio com 1 a 9 átomos de carbono. O grupo alquil também pode ser um alquil inferior com 1 a 4 átomos de carbono. O grupo alquil dos compostos pode ser designado como "C₁₋₄ alquil" ou designações semelhantes. Apenas a título de exemplo, "C₁₋₄ alquil " indica que há de um a quatro átomos de carbono na cadeia alquílica, isto é, a cadeia alquílica é selecionada do grupo consistindo em metil, etil, propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, sec-butil, e t-butil. Grupos alquil típicos incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, butil terciário, pentil, hexil e semelhantes.

[0227] Como aqui usado, "haloalquil" refere-se a um grupo alquil de cadeia linear ou ramificada com 1 a 12 átomos de carbono na cadeia, substituindo um ou mais hidrogênios por halogênios. Exemplos de grupos haloalquil

incluem, mas não estão limitados a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ e outros grupos que, à luz da técnica comum e dos ensinamentos aqui fornecidos, seriam considerados equivalentes a qualquer um dos exemplos anteriores.

[0228] Como aqui usado, "alcóxi" refere-se à fórmula $-\text{OR}$ em que R é um alquil, como se define acima, tal como "C₁₋₉ alcóxi ", incluindo-se mas não se limitando a metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi (isopropóxi), n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi e terc-butóxi e semelhantes.

[0229] Como aqui usado, "polietilenoglicol" refere-se

à fórmula , em que n é um número inteiro maior que um e R é um hidrogênio ou alquil. O número de unidades de repetição "n" pode ser indicado por referência a um número de membros. Assim, por exemplo, "polietilenoglicol de 2 a 5 membros" refere-se a n como sendo um número inteiro selecionado de dois a cinco. Em algumas modalidades, R é selecionado de metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi (isopropóxi), n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, e terc-butóxi.

[0230] Como aqui usado, "heteroalquil" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo um ou mais heteroátomos, isto é, um elemento diferente de carbono, incluindo-se mas não se limitando a, nitrogênio,

oxigênio e enxofre, na cadeia principal. O grupo heteroalquil pode ter de 1 a 20 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "heteroalquil", onde não é designado nenhum intervalo numérico. O grupo heteroalquil também pode ser um heteroalquil de tamanho médio com 1 a 9 átomos de carbono. O grupo heteroalquil também pode ser um heteroalquil inferior com 1 a 4 átomos de carbono. Em várias modalidades, o heteroalquil pode ter de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 1 ou 2 heteroátomos, ou 1 heteroátomo. O grupo heteroalquil dos compostos pode ser designado como "C₁₋₄ heteroalquil" ou designações semelhantes. O grupo heteroalquil pode conter um ou mais heteroátomos. Apenas a título de exemplo, "C₁₋₄ heteroalquil" indica que existem de um a quatro átomos de carbono na cadeia do heteroalquil e adicionalmente um ou mais heteroátomos na cadeia principal da cadeia.

[0231] O termo "aromático" refere-se a um anel ou sistema de anel com um sistema de elétrons pi conjugados e inclui tanto grupos aromáticos carbocíclicos (por exemplo, fenil) quanto grupos aromáticos heterocíclicos (por exemplo, piridina). O termo inclui grupos policíclicos monocíclicos ou de anéis fundidos policíclicos (isto é, anéis que partilham pares adjacentes de átomos), contanto que todo o sistema de anéis seja aromático.

[0232] Como aqui usado, "aril" refere-se a um anel aromático ou sistema de anéis aromáticos (isto, dois ou mais anéis fundidos que partilham dois átomos de carbono adjacentes) contendo apenas carbono na cadeia principal do anel. Quando o aril é um sistema de anéis, todos os anéis do sistema são aromáticos. O grupo aril pode ter de 6 a 18 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "aril", onde não é designado nenhum intervalo numérico. Em algumas modalidades, o grupo aril tem de 6 a 10 átomos de carbono. O grupo aril pode ser designado como "C₆₋₁₀ aril", "C₆ ou C₁₀ aril", ou designações semelhantes. Exemplos de grupos aril incluem, mas não estão limitados a, fenil, naftil, azulenil, e antracenil.

[0233] Como aqui usado, "arilóxi" e "ariltio" referem-se a RO- e RS-, em que R é um aril como acima definido, tal como "C₆₋₁₀ arilóxi" ou "C₆₋₁₀ ariltio" e semelhantes, incluindo-se mas não se limitado a fenilóxi.

[0234] Um "aralquil" ou "arilalquil" é um grupo aril ligado, como substituinte, através de um grupo alquileno, como "C₇₋₁₄ aralquil" e semelhantes, incluindo-se mas não se limitando a benzil, 2-feniletil, 3-fenilpropil, e naftilalquil. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior (isto é, um grupo C₁₋₄ alquileno).

[0235] Como aqui usado, "heteroaril" refere-se a um anel aromático ou sistema de anéis aromáticos (isto, dois ou mais anéis fundidos que partilham dois átomos de carbono adjacentes) que contém(êm) um ou mais heteroátomos, isto é, um elemento diferente de carbono, incluindo-se mas não se limitando a, nitrogênio, oxigênio e enxofre, na cadeia principal do anel. Quando o heteroaril é um sistema de anéis, todos os anéis do sistema são aromáticos. O grupo heteroaril pode ter de 5 a 18 membros no anel (isto é, o número de átomos que compõem a cadeia principal do anel, incluindo-se átomos de carbono e heteroátomos), embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "heteroaril", onde nenhum intervalo numérico é designado. Em algumas modalidades, o grupo heteroaril tem de 5 a 10 membros no anel ou de 5 a 7 membros no anel. O grupo heteroaril pode ser designado como "heteroaril de 5 a 7 membros", "heteroaril de 5 a 10 membros", ou designações semelhantes. Em várias modalidades, o heteroaril pode ter de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, ou 1 heteroátomo. Por exemplo, em várias modalidades, um heteroaril contém de 1 a 4 átomos de azoto, de 1 a 3 átomos de nitrogênio, de 1 a 2 átomos de nitrogênio, 2 átomos de nitrogênio e 1 átomo de enxofre ou oxigênio, 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de enxofre ou oxigênio, ou 1 átomo de enxofre ou oxigênio. Exemplos de

anéis heteroaril incluem, mas não estão limitados a, furil, tienil, ftalazinil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, quinolinil, isoquinlinil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, indolil, isoindolil, e benzotienil.

[0236] Um "heteroaralquil" ou "heteroarilalquil" é um grupo heteroaril ligado, como substituinte, através de um grupo alquileno. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, 2-tienilmetil, 3-tienilmetil, furilmetil, tieniletil, pirrolilalquil, piridilalquil, isoxazilalquilalquil, e imidazolilalquil. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior (isto é, um grupo C₁₋₄ alquileno).

[0237] Como aqui usado, "carbociclil" significa um anel cíclico ou sistema de anéis, não aromáticos, contendo apenas átomos de carbono na cadeia principal do sistema de anéis. Quando o carbociclil é um sistema de anéis, dois ou mais anéis podem estar unidos de modo fundido, em ponte ou ligados de modo espiro. Os carbociclis podem ter qualquer grau de saturação, contanto que pelo menos um anel em um sistema de anéis não seja aromático. Assim, os carbociclis incluem cicloalquis, cicloalquenis e cicloalquinis. O grupo carbociclil pode ter de 3 a 20 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do

termo "carbociclil", onde não é designado nenhum intervalo numérico. O grupo carbociclil também pode ser um carbociclil de tamanho médio com 3 a 10 átomos de carbono. O grupo carbociclil também pode ser um carbociclil com 3 a 6 átomos de carbono. O grupo carbociclil pode ser designado como "C₃₋₆ carbociclil" ou designações semelhantes. Exemplos de anéis carbociclil incluem, mas não estão limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-indeno, biciclo[2.2.2]octanil, adamantil, e espiro[4.4]nonanil.

[0238] Um "(carbociclil)alquil" é um grupo carbociclil ligado, como substituinte, através de um grupo alquilenos, tal como "C₄₋₁₀ (carbociclil)alquil" e semelhantes, incluindo-se, mas não se limitando a, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopropiletil, ciclopropilbutil, ciclobutiletil, ciclopropilisopropil, ciclopentilmetil, ciclopentiletil, ciclohexilmetil, ciclohexiletil, cicloheptilmetil, e semelhantes. Em alguns casos, o grupo alquilenos é um grupo alquilenos inferior.

[0239] Como aqui usado, "cicloalquil" significa um anel carbociclil ou sistema de anéis totalmente saturados. Exemplos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, e ciclohexil.

[0240] Como aqui usado, "cicloalquênil" significa um anel carbocíclico ou sistema de anéis com pelo menos uma

ligação dupla, em que nenhum anel no sistema de anéis é aromático. Um exemplo é ciclohexenil.

[0241] Como aqui usado, "heterociclil" significa um anel cíclico ou sistema de anéis, não aromáticos, contendo apenas átomos de carbono na cadeia principal do sistema de anéis. Heterociclis podem ser unidos em uma forma fundida, em ponte ou ligados de modo espiro. Heterociclis podem ter qualquer grau de saturação, contanto que pelo menos um anel no sistema de anéis não seja aromático. O(s) heteroátomo pode(m) estar presente(s) tanto em um anel não aromático quanto em um aromático no sistema de anéis. O grupo heterociclil pode ter de 3 a 20 membros no anel (isto é, o número de átomos que compõem a cadeia principal do anel, incluindo-se átomos de carbono e heteroátomos), embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "heterociclil" onde não é designado nenhum intervalo numérico. O grupo heterociclil também pode ser um heterociclil de tamanho médio com 3 a 10 membros no anel. O grupo heterociclil também pode ser um heterociclil com 3 a 6 membros no anel. O grupo heterociclil pode ser designado como "heterociclil de 3 a 6 membros" ou designações semelhantes.

Em várias modalidades, o heterociclil pode ter de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, ou 1 heteroátomo. Por exemplo, em várias

modalidades, um heterociclílico contém de 1 a 4 átomos de nitrogênio, de 1 a 3 átomos de nitrogênio, de 1 a 2 átomos de nitrogênio, 2 átomos de nitrogênio e 1 átomo de enxofre ou oxigênio, 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de enxofre ou oxigênio, ou 1 átomo de enxofre ou oxigênio. Em heterociclílicos monocíclicos de seis membros preferidos, os heteroátomos são selecionados de um até três dentre O, N ou S, e em heterociclílicos monocíclicos de cinco membros preferidos, o(s) heteroátomo(s) é(são) selecionado(s) de um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S. Exemplos de anéis heterociclílicos incluem, mas não se limitam a, azepinil, acridinil, carbazolil, cinolinil, dioxolanil, imidazolinil, imidazolidinil, morfolinil, oxiranil, oxepanil, tiepanil, piperidinil, piperazinil, dioxopiperazinil, pirrolidinil, pirrolidonil, pirrolidionil, 4-piperidonil, pirazolinil, pirazolidinil, 1,3-dioxinil, 1,3-dioxanil, 1,4-dioxinil, 1,4-dioxanil, 1,3-oxatianil, 1,4-oxatiinil, 1,4-oxatianil, 2H-1,2-oxazinil, trioxanil, hexahidro-1,3,5-triazinil, 1,3-dioxolil, 1,3-dioxolanil, 1,3-ditiolil, 1,3-ditiolanil, isoxazolinil, isoxazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, oxazolidinonil, tiazolinil, tiazolidinil, 1,3-oxatiolanil, indolinil, isoindolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, tetrahidro-1,4-tiazinil,

tiamorfolinil, dihidrobenzofuranil, benzimidazolidinil, e tetrahydroquinolina.

[0243] Um "(heterociclil)alquil" é um grupo um heterociclil ligado, como substituinte, através de um grupo alquilenos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, imidazolinilmetil e indoliniletil.

[0244] Como aqui usado, "acil" refere-se a $-C(=O)R$, em que R é hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos. Exemplos não limitativos incluem formil, acetil, propanoil, benzoil e acril.

[0245] Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo " $-OC(=O)R$ " no qual R é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0246] Um grupo "C-carbóxi" refere-se a um grupo " $-OC(=O)R$ " no qual R é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos. Um exemplo não limitativo inclui carboxila (isto é, $-C(=O)OH$).

[0247] Um grupo "ciano" refere-se a um grupo " $-CN$ ".

[0248] Um grupo "cianato" refere-se a um grupo " OCN ".

[0249] Um grupo "isocianato" refere-se a um grupo " NCO ".

[0250] Um grupo "tiocianato" refere-se a um grupo " SCN ".

[0251] Um grupo "isotiocianato" refere-se a um grupo " -NCS ".

[0252] Um grupo "sulfinil" refere-se a um grupo " S(=O)R " no qual R é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0253] Um grupo "sulfonil" refere-se a um grupo " SO_2R " no qual R é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0254] Um grupo "S-sulfonamido" refere-se a um grupo " $\text{-SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0255] Um grupo "N-sulfonamido" refere-se a um grupo " $-N(R_A)SO_2R_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0256] Um grupo "O-carbamil" refere-se a um grupo " $-OC(=O)NR_AR_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0257] Um grupo "N-carbamil" refere-se a um grupo " $-NR_AOC(=O)R_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0258] Um grupo "O-tiocarbamil" refere-se a um grupo " $-OC(=S)NR_AR_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0259] Um grupo "N-tiocarbamil" refere-se a um grupo " $-N(R_A)OC(=S)R_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0260] Um grupo "C-amido" refere-se a um grupo " $C(=O)NR_AR_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0261] Um grupo "N-amido" refere-se a um grupo " $N(R_A)C(=O)R_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0262] Um grupo "amino" refere-se a um grupo " $-NR_AR_B$ " no qual R_A e R_B são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbociclil, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterociclil de 5 a 10 membros, como aqui definidos.

[0263] Um grupo "aminoalquil" refere-se a um grupo amino ligado através de um grupo alquilenos.

[0264] Um grupo "alcoxialquil" refere-se a um grupo alcóxi ligado através de um grupo alquilenos, tal como um "C₂₋₈ alcoxialquil" e semelhantes.

[0265] Como aqui usado, uma "cadeia lateral de aminoácido natural" refere-se ao substituinte de cadeia lateral de um aminoácido de ocorrência natural. Os aminoácidos de ocorrência natural têm um substituinte ligado ao carbono α . Os aminoácidos de ocorrência natural incluem Arginina, Lisina, Ácido aspártico, Ácido glutâmico, Glutamina, Asparagina, Histidina, Serina, Treonina, Tirosina, Cisteína, Metionina, Triptofano, Alanina, Isoleucina, Leucina, Fenilalanina, Valina, Prolina, e Glicina.

[0266] Como aqui usado, uma "cadeia lateral de aminoácido não natural" refere-se ao substituinte de cadeia lateral de um aminoácido de ocorrência não natural. Os aminoácidos não naturais incluem β -aminoácidos (β^3 e β^2), Homoaminoácidos, derivados de Ácido pirúvico e Prolina, derivados de Alanina 3-substituída, derivados de Glicina, derivados de Fenilalanina e Tirosina substituídos no anel, Aminoácidos de núcleo linear, e N-metil aminoácidos. Exemplos de aminoácidos não naturais estão disponíveis na Sigma-Aldrich, listados como "aminoácidos não naturais e

derivados". Vide também Travis S. Young e Peter G. Schultz, "Beyond the Canonical 20 Amino Acids: Expanding the Genetic Lexicon," J. Biol. Chem. 2010 285: 11039-11044, que é incorporado por referência na sua totalidade.

[0267] Como aqui usado, um grupo substituído é derivado do grupo parental não substituído no qual houve a troca de um ou mais átomos de hidrogênio por um outro átomo ou grupo. Salvo indicação em contrário, quando um grupo é considerado como sendo "substituído", entende-se que o grupo é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquenil, C₁-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil, C₃-C₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), C₃-C₇-carbociclil-C₁-C₆-alkil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), heterociclil de 5 a 10 membros (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), heterociclil-C₁-C₆-alquil de 5 a 10 membros (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), aril (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), aril(C₁-C₆)alquil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-

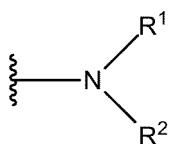
C₆ haloalcóxi), heteroaril de 5 a 10 membros (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), heteroaril(C₁-C₆)alquil de 5 a 10 membros (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), halo, ciano, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alcóxi(C₁-C₆)alquil (isto é, éter), arilóxi, sulfidril (mercapto), halo(C₁-C₆)alquil (isto é, -CF₃), halo(C₁-C₆)alcóxi (isto é, -OCF₃), C₁-C₆ alquiltio, ariltio, amino, amino(C₁-C₆)alquil, nitro, O-carbamil N-carbamil, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carbóxi, O-carbóxi, acil, cianat isocianato, tiocianato, isotiociaato, sulfinil, sulfonil, e oxo (=O). Sempre que um grupo seja descrito como "opcionalmente substituído", esse grupo pode ser substituído pelos substituintes acima.

[0268] Em algumas modalidades, o(s) grupo(s) substituído(s) é(são) substituído(s) por um ou mais substituinte(s), individual e independentemente selecionados de C₁-C₄ alquil, amino, hidróxi e halogênio.

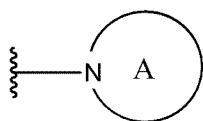
[0269] Deve-se compreender que certas convenções de nomenclatura de radicais podem incluir ora um monorradical ora um dirradical, dependendo do contexto. Por exemplo, quando um substituinte requer dois pontos de ligação ao restante da molécula, entende-se que o substituinte é um diradical. Por exemplo, um substituinte identificado como

alquil que requer dois pontos de ligação inclui dirradicais, tais como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, e semelhantes. Outras convenções de nomenclatura de radicais indicam claramente que o radical é um dirradical, como "alquilenos" ou "alquenilenos".

[0270] Quando se diz que dois grupos R formam um anel (por exemplo, um anel carbocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril) "juntamente com o átomo ao qual estão ligados", entende-se que a unidade coletiva do átomo e dos dois grupos R são o anel citado. O anel não é limitado pela definição de cada grupo R quando considerada individualmente. Por exemplo, quando a subestrutura a seguir está presente:

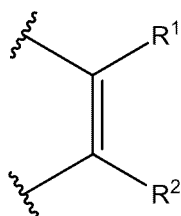


e R¹ e R² são definidos como sendo selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e alquil, ou R¹ e R² juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocíclico, significa que R¹ e R² pode ser selecionados de hidrogênio ou alquil ou, alternativamente, a subestrutura tem estrutura:

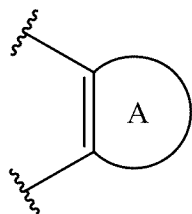


onde o anel A é um anel heterociclil contendo o nitrogênio representado.

[0271] De modo similar, quando se diz que dois grupos R "adjacentes" formam um anel "juntamente com os átomos aos quais estão ligados", entende-se que a unidade coletiva dos átomos, ligações entre os mesmos e os dois grupos R são o anel citado. Por exemplo, quando a subestrutura a seguir está presente:

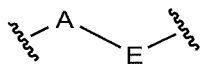


e R^1 e R^2 são definidos como sendo selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e alquil, ou R^1 e R^2 juntamente com o átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclil, deve-se compreender que R^1 e R^2 podem ser selecionados de hidrogênio ou alquil ou, alternativamente, a subestrutura tem estrutura:

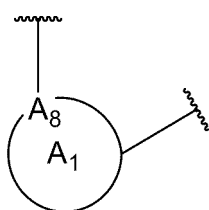


onde A é um anel aril ou um carbociclil contendo a dupla ligação representada.

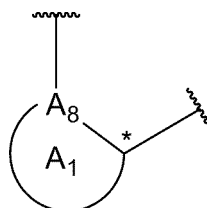
[0272] Sempre que um substituinte é representado como um dirradical (isto é, tem dois pontos de ligação ao

restante da molécula), deve-se compreender que o substituinte pode estar ligado em qualquer configuração direcional, salvo indicação em contrário. Assim, por exemplo, um substituinte descrito como -AE- ou  inclui o substituinte sendo orientado de modo que o **A** esteja ligado ao ponto de ligação mais à esquerda da molécula, bem como o caso em que **A** está ligado ao ponto de ligação mais à direita da molécula.

[0273] Como usado aqui, a subestrutura:



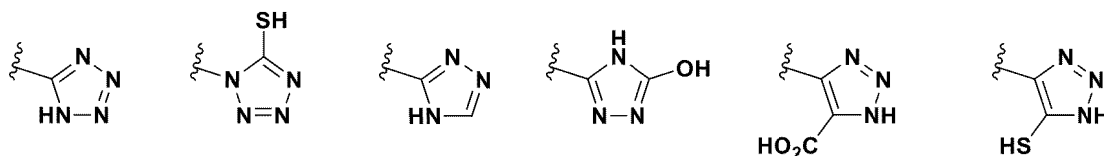
significa que o átomo de A_8 pode estar em qualquer posição de átomos do anel dentro do anel ou

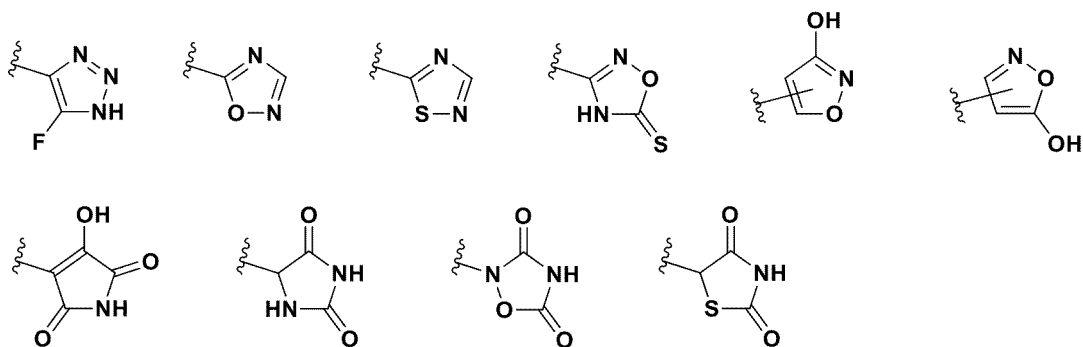


sistema de anéis A_1 . A subestrutura: significa que o átomo de A_8 está na posição de átomo do anel imediatamente adjacente (isto é, alfa) ao ponto de ligação indicado por *.

[0274] Como aqui usado, "isósteros" de um grupo químico são outros grupos químicos que exibem as mesmas propriedades ou semelhantes. Por exemplo, o tetrazol é um isóstero de ácido carboxílico porque mimetiza as

propriedades do ácido carboxílico, embora ambos tenham fórmulas moleculares muito diferentes. O tetrazol é um dos muitos substitutos isostéricos possíveis para ácido carboxílico. Outros isósteros de ácidos carboxílicos contemplados incluem $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}$, $-\text{PO}_2(\text{R})_2$, $-\text{PO}_3(\text{R})_2$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}$, e $-\text{CONRCN}$, onde R é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} carbocicl, C_{6-10} aril, heteroaril de 5 a 10 membros, e heterocicli de 3 a 10 membros, como aqui definidos. Além disso, isósteros de ácidos carboxílicos podem incluir carbociclos ou heterociclos de 5 a 7 membros contendo qualquer combinação de CH_2 , O, S ou N em qualquer estado de oxidação quimicamente estável, em que qualquer um dos átomos da referida estrutura de anel esteja opcionalmente substituído em uma ou mais posições. As seguintes estruturas são exemplos não limitativos de isósteros carbocíclicos e heterocíclicos contemplados. Os átomos da referida estrutura de anel podem ser opcionalmente substituídos em uma ou mais posições com R como definido acima.





[0275] Também está contemplado que, quando os substituintes químicos são adicionados a um isótero carboxílico, o composto retém as propriedades de um isótero carboxílico. Contempla-se que, quando um isótero carboxílico é opcionalmente substituído com uma ou mais unidades selecionadas de R tal como definido acima, então a substituição e a posição de substituição são selecionada de modo a não se eliminarem as propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto. De modo similar, também é contemplado que a colocação de um ou mais substituintes R em um isótero de ácido carboxílico carbocíclico ou heterocíclico não é uma substituição em um ou mais átomo(s) que mantém(êm) ou é(são) essencial para as propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto, se tal(is) substituinte(s) destruir(em) as propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto.

[0276] Também são contemplados outros isósteros de ácidos carboxílicos não especificamente exemplificados neste relatório descritivo.

[0277] O termo "agente" ou "agente de teste" inclui qualquer substância, molécula, elemento, composto, entidade, ou uma combinação dos mesmos. Inclui, mas não se limita a, por exemplo, proteína, polipeptídeo, peptídeo ou mimético, molécula orgânica pequena, polissacarídeo, polinucleotídeo, e semelhantes. Pode ser um produto natural, um composto sintético, ou um composto químico, ou uma combinação de duas ou mais substâncias. A menos que seja especificado de outra forma, os termos "agente", "substância", e "composto" são aqui usados indistintamente.

[0278] O termo "análogo" é aqui usado para se referir a uma molécula que se assemelha estruturalmente a uma molécula de referência, mas que foi modificada de uma maneira dirigida e controlada, substituindo-se um substituinte específico da molécula de referência por um substituinte alternativo. Em comparação com a molécula de referência, um especialista na técnica espera que um análogo exiba uma mesma utilidade, semelhante ou melhorada. A síntese e a triagem de análogos, para se identificarem variantes de compostos conhecidos com características melhoradas (tal como maior afinidade de ligação por uma molécula alvo) é uma abordagem que é bem conhecida na química farmacêutica.

[0279] O termo "mamífero" é usado em seu sentido biológico usual. Assim, inclui especificamente, mas não se

limita a, primatas, incluindo-se símios (chimpanzés, símios, macacos) e humanos, gado, cavalos, ovelhas, cabras, suínos, coelhos, cães, gatos, ratos e camundongos, mas também inclui muitas outras espécies.

[0280] O termo "infecção microbiana" refere-se à invasão do organismo hospedeiro, seja o organismo vertebrado, invertebrado, peixe, planta, ave ou mamífero, por micróbios patogênicos. Isto inclui o crescimento excessivo de micróbios que estão normalmente presentes no corpo de um mamífero ou outro organismo. Mais genericamente, uma infecção microbiana pode ser qualquer situação em que a presença de uma população(ões) microbiana(s) cause danos a um mamífero hospedeiro. Assim, um mamífero está "sofrendo" de uma infecção microbiana quando um número excessivo de uma população microbiana está presente no corpo de um mamífero, ou quando os efeitos da presença de uma população(ões) microbiana(s) está causando danos às células ou a outro tecido de um mamífero. Especificamente, esta descrição aplica-se a uma infecção bacteriana. Note-se que os compostos de modalidades preferidas também são úteis no tratamento de crescimento microbiano ou contaminação de culturas celulares ou outros meios, ou superfícies ou objetos inanimados, e nada aqui deve limitar as modalidades preferidas apenas ao tratamento

de organismos superiores, exceto quando explicitamente especificado nas reivindicações.

[0281] Os termos "veículo farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável" incluem todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e de retardamento da absorção e semelhantes. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, o seu uso nas composições terapêuticas está contemplado. Além disso, podem ser incluídos vários adjuvantes, tais como são comumente usados na técnica. Considerações para a inclusão de vários componentes em composições farmacêuticas são descritas, por exemplo, em Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0282] "Indivíduo", como aqui usado, significa um mamífero humano ou não humano, por exemplo, um cão, um gato, um camundongo, um rato, uma vaca, uma ovelha, um porco, uma cabra, um primata não humano ou um ave, por exemplo, uma galinha, bem como qualquer outro vertebrado ou invertebrado.

[0283] Uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" como aqui usado refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico que é eficaz para se aliviar, em algum grau, ou se reduzir a probabilidade de início de, um ou mais dos sintomas de uma doença ou condição, e inclui a cura de uma doença ou condição. "Cura" significa que os sintomas de uma doença ou condição são eliminados; entretanto, certos efeitos de longo prazo ou permanentes podem existir mesmo após se obter a cura (tais como extensos danos teciduais).

[0284] "Tratar" e "tratamento", como aqui usados, referem-se à administração de uma composição farmacêutica para fins profiláticos e/ou terapêuticos. O termo "tratamento profilático" refere-se ao tratamento de um indivíduo que ainda não apresenta sintomas de uma doença ou condição, mas que é suscetível a, ou está em risco de, uma doença ou condição em particular, pelo qual o tratamento reduz a probabilidade de o paciente desenvolver a doença ou condição. O termo "tratamento terapêutico" refere-se à administração do tratamento a um

Métodos de Preparação

[0285] Os compostos aqui divulgados podem ser sintetizados pelos métodos descritos abaixo, ou por modificação destes métodos. Formas de se modificar a metodologia incluem, entre outros, temperatura, solvente,

reagentes etc., conhecidos pelos especialistas na técnica. Em geral, durante qualquer um dos processos para a preparação dos compostos aqui divulgados, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas em questão. Isto pode ser conseguido por meio de grupos de proteção convencionais, tais como os descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); e PGM Green, T.W. Wutts *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3^a ed.) Wiley, New York (1999), que são aqui incorporados por referência na sua totalidade. Os grupos protetores podem ser removidos em uma fase subsequente conveniente usando-se métodos conhecidos da técnica. As transformações de química sintética úteis na síntese de compostos aplicáveis são conhecidas na arte e incluem, por exemplo, as descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, **1989**, ou L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, **1995**, ambos os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade. As rotas aqui apresentadas e descritas são apenas ilustrativas e não se destinam a e nem devem ser interpretadas como se limitassem, de qualquer maneira, o escopo das reivindicações. Os especialistas na técnica poderão reconhecer modificações das sínteses divulgadas e conceber rotas alternativas com base nas

divulgações aqui apresentadas; todas essas modificações e rotas alternativas estão dentro do escopo das reivindicações.

[0286] Nos esquemas seguintes, são selecionados grupos protetores para átomos de oxigênio pela sua compatibilidade com as etapas sintéticas necessárias, bem como pela compatibilidade das etapas de introdução e desproteção com os esquemas de síntese globais (PGM Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3^a ed.) Wiley, New York (1999)).

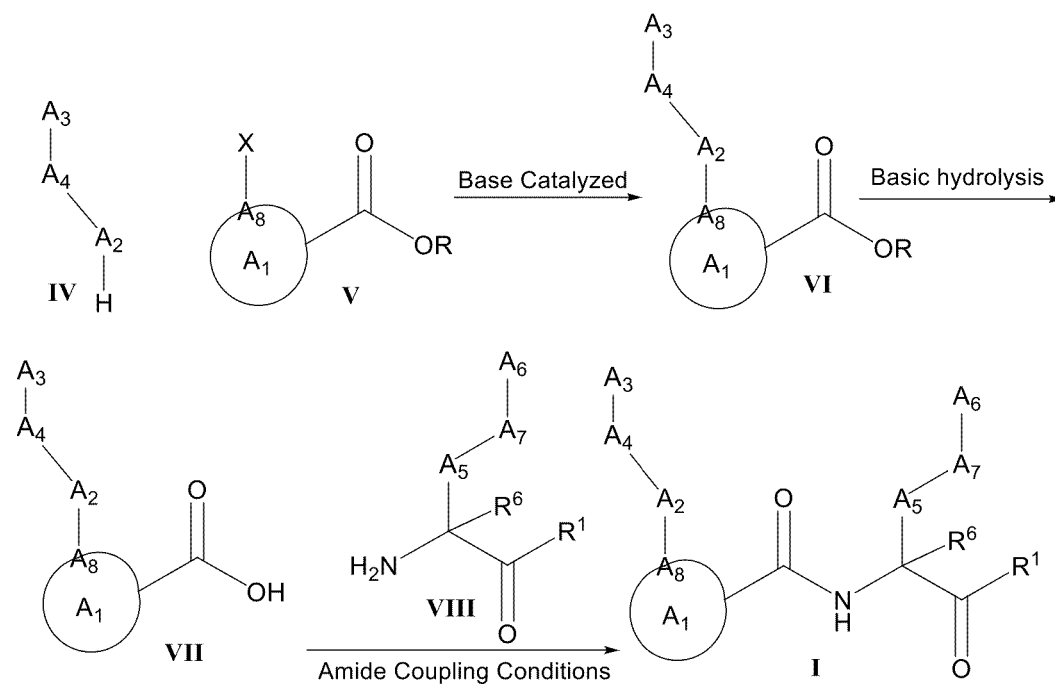
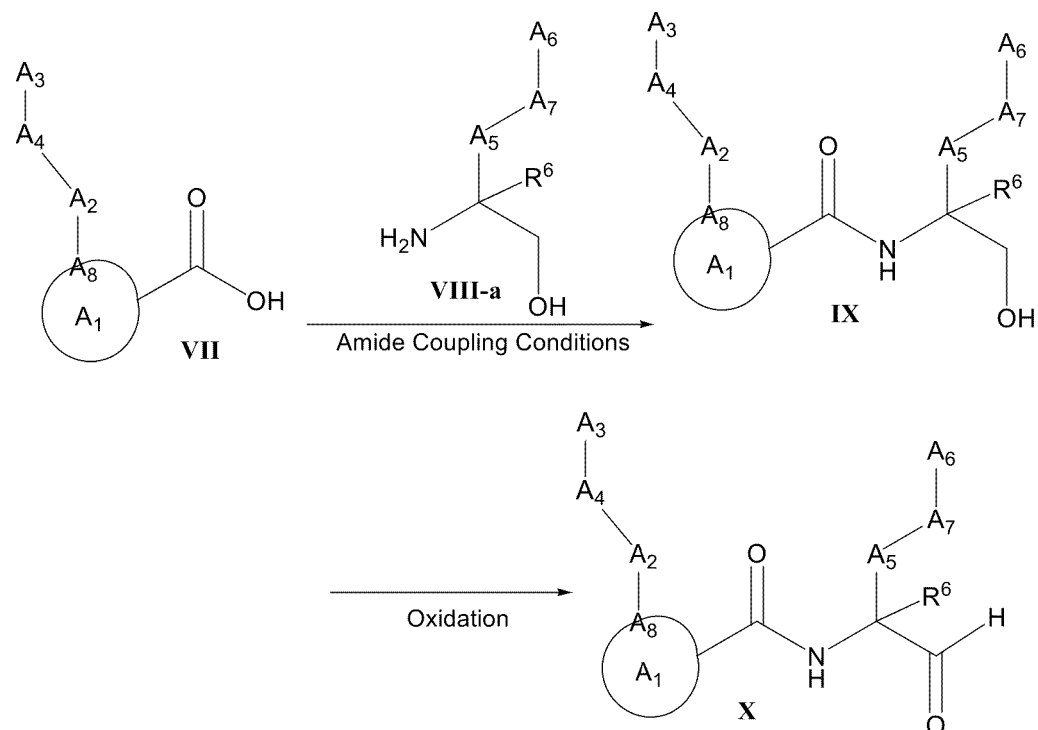
[0287] Se os compostos da presente tecnologia contiverem um ou mais centros quirais, tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisômeros puros, isto é, como enantiômeros individuais ou estereoisômeros d(l), ou como misturas enriquecidas com estereoisômeros. Todos esses estereoisômeros (e misturas enriquecidas) estão incluídos no escopo da presente tecnologia, salvo indicação em contrário. Os estereoisômeros puros (ou misturas enriquecidas) podem ser preparados usando-se, por exemplo, materiais de partida opticamente ativos ou reagentes estereosseletivos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, as misturas racêmicas de tais compostos podem ser separadas usando-se, por exemplo, cromatografia em coluna quiral, agentes de resolução quiral e semelhantes.

[0288] Os materiais de partida para as seguintes reações geralmente são compostos conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos ou modificações óbvias dos mesmos. Por exemplo, muitos dos materiais de partida estão disponíveis em fornecedores comerciais como a Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, Califórnia, EUA), Emka-Chemce ou Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Outros podem ser preparados por procedimentos, ou modificações óbvias dos mesmos, descritos em textos de referência padrão, como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Síntese de Compostos de Fórmula I

[0289] Em uma modalidade, o método envolve fazer um intermediário apropriadamente substituído com um hidrogênio ácido (**IV**) reagir com um éster (**V**) sob condições catalisadas por base para se produzir o derivado éster (**VI**). O produto resultante foi então submetido a hidrólise sob condições básicas para se produzir o derivado de ácido

carboxílico (**VII**), que foi então submetido a condições de acoplamento de amida com um derivado de aminoácido (**VIII**) em que o grupo ácido carboxílico é funcionalizado com o grupo R¹ (**Esquema 1**). Alternativamente, o produto de ácido carboxílico (**VII**) é então submetido a condições de acoplamento de amida com o derivado de aminoálcool (**VIII-a**) para se produzir o aduto correspondente (**IX**). O aduto resultante (**IX**) é submetido a condições de oxidação com oxidação de DMP (com iodo hipervalente) ou por um agente oxidante tal como PCC (clorocromato de piridínio) para se produzir o produto de α -cetoamida (**X**). Alternativamente, o aduto (**IX**) foi submetido a condições de oxidação usando-se EDC e ácido dicloroacético ou usando-se IBX como agente oxidante para se produzir o produto de α -cetoamida (**X**). O especialista na técnica compreenderá, mais uma, que existem muitas outras condições e agentes oxidantes que estão dentro do escopo desta divulgação para se oxidar o grupo hidroxil. Esta rota sintética é mostrada, de forma geral, no **Esquema 2**.

Esquema 1:**Esquema 2:**

[0290] Os seguintes esquemas são fornecidos como exemplos para orientação do leitor e representam,

coletivamente, um método exemplificativo para se prepararem os compostos aqui abrangidos. Além disso, outros métodos para se prepararem compostos aqui descritos ficarão prontamente evidentes para o especialista na técnica à luz dos seguintes esquemas reacionais e exemplos. Salvo indicação em contrário, todas as variáveis são conforme definidas acima.

Usos de Compostos Isotopicamente Marcados

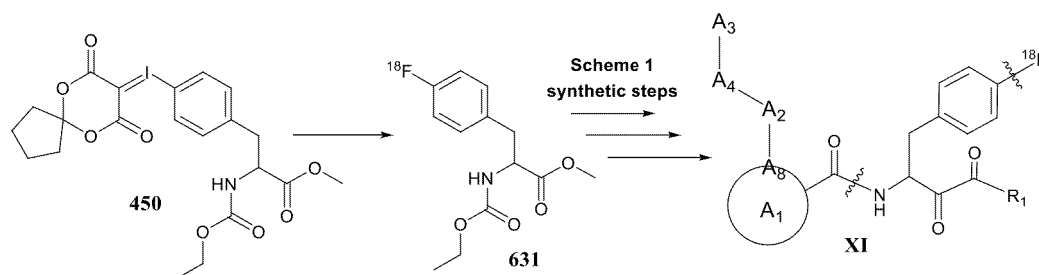
[0291] Algumas modalidades fornecem um método de uso de compostos e pró-fármacos isotopicamente marcados da presente divulgação em: (i) estudos metabólicos (preferencialmente com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo, 2H ou 3H); (ii) técnicas de detecção ou de imagem [tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)] incluindo-se ensaios de distribuição tecidual de drogas ou substratos; ou **(III)** no tratamento radioativo de pacientes.

[0292] Os compostos e pró-fármacos isotopicamente marcados das suas modalidades podem, em geral, ser preparados conduzindo-se os procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos abaixo substituindo-se um reagente isotopicamente marcado, prontamente disponível, por um reagente não isotopicamente marcado. Um composto marcado com ^{18}F ou ^{11}C pode ser

particularmente preferido para estudos de PET e um composto marcado com ^{123}I pode ser particularmente preferido para estudos de SPECT. Substituição adicional por isótopos mais pesados, como deutério (isto é, ^2H) pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos.

Síntese de Compostos Isotopicamente Marcados

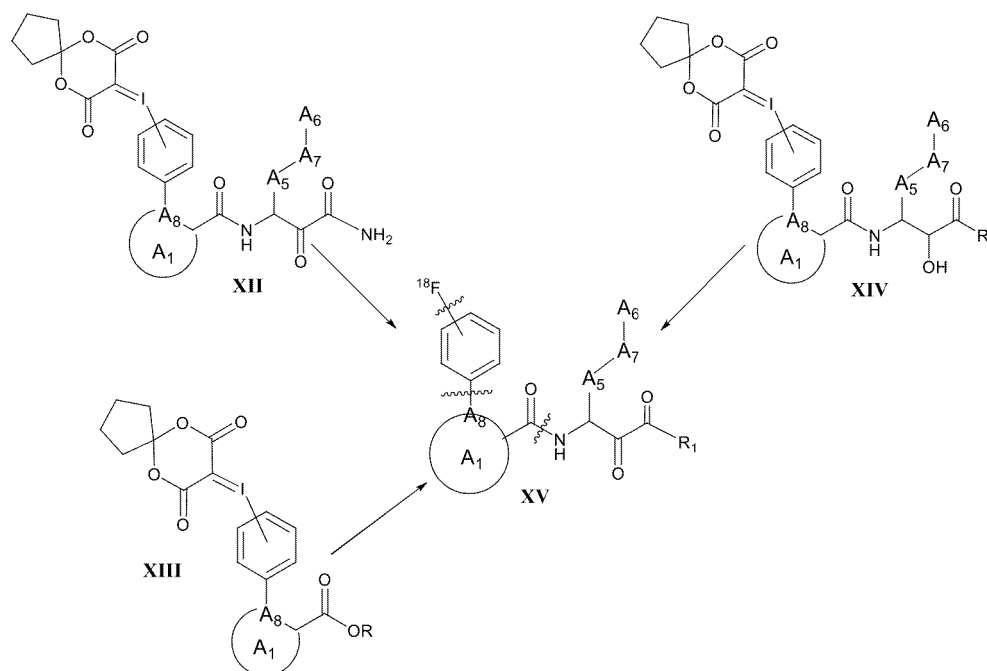
[0293] Compostos marcados com ^{18}F são sintetizados como mostrado nos esquemas abaixo. Em uma modalidade, o método envolve a reação do intermediário **450** com um agente de marcação com ^{18}F usando-se as condições descritas em Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics, *Nature Communications*, **2014**, Vol. 5, 4365-4371 and Rotstein, et al., Mechanistic Studies e Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides, *Chemical Science*, **2016**, Vol. 7, 4407-4417, ambos aqui incorporados por referência na sua totalidade, para se produzir o intermediário 2-((etoxicarbonil)amino)-3-(4-(flúoro- ^{18}F)fenil)propanoato (**631**) marcado com ^{18}F , que é então transformado no produto final α -cetoamida representado pela estrutura geral **XI** (**Esquema 3**).

Esquema 3:

[0294] Alternativamente, o composto **XV** marcado com ^{18}F é sintetizado como mostrado no **Esquema 4**. Em uma modalidade, o intermediário iodanilideno **XII** é usado para se introduzir a marcação com ^{18}F usando-se condições como as descritas em Rotstein, *et al.*, Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics, *Nature Communications*, **2014**, Vol. 5, 4365-4371 and Rotstein, *et al.*, Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides, *Chemical Science*, **2016**, Vol. 7, 4407-4417, para se produzir o produto de α -cetoamida **XV** marcado. Em uma outra modalidade, o intermediário de iodanilideno (**XIV**) é (**Esquema 4**) submetido a condições de oxidação com oxidação por DMP (com iodo hipervalente) ou por um agente oxidante tal como PCC (clorocromato de piridínio) para se produzir o produto de α -cetoamida (**XV**). Em ainda uma outra modalidade, o intermediário iodanilideno (**XIII**) (**Esquema 4**) é submetido a

condições de reação de marcação com ^{18}F como descrito anteriormente e, em seguida, à hidrólise do éster sob condições básicas para se produzir o derivado de ácido carboxico, que, então, é submetido a condições de acoplamento de amida com um derivado de aminoácido em que o grupo ácido carboxílico funcionalizado com o grupo R^1 para se produzir o produto de α -cetoamida **XV** marcado.

Esquema 4:



Administração e Composições Farmacêuticas

[0295] Os compostos são administrados em uma dosagem terapeuticamente eficaz. Embora os níveis de dosagem humana ainda tenham de ser otimizados para os compostos aqui descritos, em geral, uma dose diária pode ser de cerca de 0,25 mg/kg a cerca de 120 mg/kg ou mais de peso corporal,

de cerca de 0,5 mg/kg ou menos a cerca de 70 mg/kg, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, ou de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal. Assim, para administração a uma pessoa de 70 kg, o intervalo de dosagem seria de cerca de 17 mg por dia a cerca de 8000 mg por dia, de cerca de 35 mg por dia ou menos a cerca de 7000 mg por dia ou mais, de cerca de 70 mg por dia a cerca de 6000 mg por dia, de cerca de 100 mg por dia a cerca de 5000 mg por dia, ou de cerca de 200 mg a cerca de 3000 mg por dia. A quantidade de composto ativo administrada, evidentemente, dependerá do indivíduo e do estado de doença a serem tratados, da gravidade da afecção, do modo e do horário de administração e do julgamento do médico prescritor.

[0296] A administração dos compostos aqui divulgados ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis pode ser através de qualquer um dos modos de administração aceitos para agentes que se prestam a utilidades semelhantes incluindo-se, mas não limitadas a, por via oral, subcutânea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal, ou intraocular. Administrações orais e parentéricas são habituais no tratamento das indicações que são o tema das modalidades preferidas.

[0297] Os compostos úteis, como descrito acima, podem ser formulados em composições farmacêuticas para uso no tratamento destas doenças. Usam-se técnicas padrão de formulação farmacêutica, tais como as descritas em Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), incorporadas por referência na sua totalidade. Por conseguinte, algumas modalidades incluem composições farmacêuticas compreendendo: (a) uma quantidade segura e terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito (incluindo-se enantiômeros, diastereoisômeros, tautômeros, polimorfos, e solvatos dos mesmos), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e (b) um veículo, diluente, excipiente farmaceuticamente aceitáveis ou combinação dos mesmos.

[0298] Além do composto selecionado, útil como descrito acima, algumas modalidades incluem composições contendo um veículo farmaceuticamente aceitável. Os termos "veículo farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável" incluem todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e de retardamento da absorção e semelhantes. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com o

ingrediente ativo, o seu uso nas composições terapêuticas está contemplado. Além disso, podem ser incluídos vários adjuvantes, tais como são comumente usados na técnica. Considerações para a inclusão de vários componentes em composições farmacêuticas são descritas, por exemplo, em Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a Ed., Pergamon Press, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0299] Alguns exemplos de substâncias, que podem servir como veículos ou componentes dos mesmos, farmaceuticamente aceitáveis, são açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose, etilcelulose e metilcelulose de sódio; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; lubrificantes sólidos, tais como ácido esteárico e estearato de magnésio; sulfato de cálcio; óleos vegetais, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de teobroma; polióis tais como propilenoglicol, glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ácido alginico; emulsificantes, tais como os TWEENS; agentes molhantes, tais como laurilsulfato de sódio; agentes corantes; agentes aromatizantes; agentes de comprimidos, estabilizadores;

antioxidantes; conservantes; água isenta de pirogênios; solução salina isotônica; e soluções de tampão fosfato.

[0300] A escolha de um veículo farmacêuticamente aceitável a ser usado em conjunto com o composto em questão é basicamente determinada pela forma como se deve administrar o composto.

[0301] As composições aqui descritas são preferencialmente fornecidas na forma de dosagem unitária. Como aqui usado, uma "forma de dosagem unitária" é uma composição contendo uma quantidade de um composto que é adequada para administração a um animal, preferencialmente um indivíduo mamífero, em uma dose única, de acordo com a boa prática médica. A preparação de uma forma de dosagem única ou unitária no entanto, não implica que a forma de dosagem seja administrada uma vez por dia ou uma vez por curso de terapia. Tais formas de dosagem são contempladas para serem administradas uma vez, duas vezes, três vezes ou mais por dia e podem ser administradas como infusão durante um período de tempo (por exemplo, de cerca de 30 minutos a cerca de 2-6 horas), ou administradas como uma infusão contínua. e podem ser dadas mais de uma vez durante o curso da terapia, embora uma única administração não esteja especificamente excluída. O especialista na técnica reconhecerá que a formulação não contempla especificamente todo o curso da terapia e tais decisões são deixadas para

os especialistas na técnica de tratamento em vez de em formulação.

[0302] As composições úteis, como descrito acima, podem estar em qualquer uma dentre uma variedade de formas adequadas para uma variedade de vias de administração, por exemplo, para vias de administração oral, nasal, rectal, tópica (incluindo-se transdérmica), ocular, intracerebral, intracraniana, intratecal, intra-arterial, intravenosa, intramuscular ou outras vias de administração parentais. O especialista na técnica compreenderá que as composições orais e nasais compreendem composições que são administradas por inalação e feitas usando-se metodologias disponíveis. Dependendo da via de administração pretendida em particular, podem ser usados vários veículos farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, enchimentos sólidos ou líquidos, diluentes, hidrotropias, agentes surfactantes e substâncias encapsulantes. Podem ser incluídos materiais farmacêuticamente ativos opcionais, os quais não interferem substancialmente com a atividade inibidora do composto. A quantidade de veículo empregada em conjunto com o composto é suficiente para fornecer uma quantidade prática de material para administração por dose unitária do composto. Técnicas e composições para a preparação de formas de dosagem úteis nos métodos aqui

descritos estão descritas nas seguintes referências, todas aqui incorporadas por referência: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

[0303] Podem ser usadas várias formas de dosagem oral, incluindo-se formas sólidas como comprimidos, cápsulas, grânulos e pós a granel. Os comprimidos podem ser comprimidos, comprimidos triturados, com revestimento entérico, revestidos com açúcar, revestidos com filme, ou multiplamente comprimidos, contendo aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes corantes, agentes aromatizantes, agentes indutores de fluxo e agentes de fusão adequados . As formas de dosagem oral líquidas incluem soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes, e preparações efervescentes reconstituídas a partir de grânulos efervescentes, contendo solventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, diluentes, edulcorantes, agentes de fusão, agentes corantes e agentes aromatizantes.

[0304] O veículo farmacêuticamente aceitável adequado para a preparação de formas de dosagem unitárias para administração peroral é bem conhecido na técnica. Os

comprimidos compreendem tipicamente adjuvantes convencionais farmacologicamente compatíveis como diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, manitol, lactose e celulose; aglutinantes, tais como amido, gelatina e sacarose; desintegrantes, tais como amido, ácido alginico e croscarmellose; lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. Os deslizantes, como o dióxido de silício, podem ser utilizados para melhorar as características de fluxo da mistura em pó. Agentes corantes, como os corantes FD&C, podem ser adicionados para a aparência. Adoçantes e agentes aromatizantes, tais como aspartame, sacarina, mentol, menta, e sabores de frutas, são adjuvantes úteis para comprimidos mastigáveis. Cápsulas compreendem tipicamente um ou mais diluentes sólidos revelados acima. A seleção de componentes dos veículos depende de considerações secundárias como sabor, custo, e estabilidade de armazenagem, que não são críticas e podem ser prontamente feitas por um especialista na técnica

[0305] As composições perorais também incluem soluções líquidas, emulsões, suspensões, e semelhantes. Os veículos farmacologicamente aceitáveis adequados para a preparação de tais composições são bem conhecidos na técnica. Componentes típicos de veículos para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem etanol, glicerol,

propilenoglicol, polietilenoglicol, sacarose líquida, sorbitol, e água. Para uma suspensão, os agentes de suspensão típicos incluem metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, AVICEL RC-591, tragacanto e alginato de sódio; agentes molhantes típicos incluem lecitina e polissorbato 80; e conservantes típicos incluem metilparabeno e benzoato de sódio. Composições líquidas perorais também podem conter um ou mais componentes, tais como edulcorantes, agentes aromatizantes e corantes descritos acima.

[0306] Tais composições podem também ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com revestimentos dependentes do pH ou dependentes do tempo, de tal modo que o composto em questão seja liberado no trato gastrointestinal na vizinhança da aplicação tópica desejada, ou em vários momentos para se prolongar a ação desejada. Tais formas de dosagem incluem tipicamente, mas não estão limitadas a, um ou mais acetato-ftalato de celulose, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, revestimentos de Eudragit, ceras e goma-laca.

[0307] As composições aqui descritas podem opcionalmente incluir outros fármacos ativos.

[0308] Outras composições úteis para se obter liberação sistêmica dos compostos em questão incluem formas

de dosagem sublingual, bucal e nasal. Tais composições compreendem tipicamente uma ou mais substâncias de carga solúveis, tais como sacarose, sorbitol e manitol; e ligantes tais como acia, celulose microcristalina, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Também ser incluídos deslizantes, lubrificantes, edulcorantes, corantes, antioxidantes e agentes aromatizantes descritos acima podem.

[0309] Uma composição líquida, que é formulada para uso oftálmico tópico, é formulada de tal modo que possa ser administrada topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado o máximo possível, embora às vezes considerações de formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam exigir conforto inferior ao ideal. No caso em que o conforto não pode ser maximizado, o líquido deve ser formulado de tal forma que o líquido seja tolerável ao paciente para uso oftálmico tópico. Além disso, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser ou embalado para uso único ou conter um conservante para se evitar a contaminação em múltiplos usos.

[0310] Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando-se uma solução salina fisiológica como veículo principal. As soluções oftálmicas devem, preferencialmente, ser mantidas a um pH confortável com um sistema tampão apropriado. As

formulações podem também conter conservantes, estabilizantes e surfactantes convencionais, farmaceuticamente aceitáveis.

[0311] Os conservantes que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas aqui descritas incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, e nitrato fenilmercúrico. Um surfactante útil é, por exemplo, Tween 80. Do mesmo modo, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas aqui divulgadas. Estes veículos incluem, mas não se limitam a, álcool polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, poloxâmeros, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, e água purificada.

[0312] Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Eles incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

[0313] Vários tampões e meios para se ajustar o pH podem ser usados contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Para muitas composições, o pH estará entre 4 e 9. Por conseguinte, os tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões

borato. Ácidos ou bases podem ser usados para se ajustar o pH destas formulações conforme necessário.

[0314] De modo semelhante, um antioxidante oftalmicamente aceitável inclui, mas não se limita a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

[0315] Outros componentes de excipientes, que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas, são agentes quelantes. Um agente quelante útil é o edetato dissódico, embora outros agentes quelantes também possam ser usados no lugar ou em conjunção com ele.

[0316] Para uso tópico, são usados cremes, pomadas, géis, soluções ou suspensões etc., contendo o composto aqui divulgado. Formulações tópicas podem, em geral, ser constituídas por um veículo farmacêutico, cossolvente, emulsificante, melhorador de penetração, sistema conservante, e emoliente.

[0317] Para administração intravenosa, os compostos e composições aqui descritos podem ser dissolvidos ou dispersos em um diluente farmacêuticamente aceitável, tal como uma solução salina ou solução de dextrose. Excipientes adequados podem ser incluídos para atinir o pH desejado, incluindo-se, mas não se limitando a, NaOH, carbonato de sódio, acetato de sódio, HCl, e ácido cítrico.

Em várias modalidades, o pH da composição final varia de 2 a 8, ou preferencialmente de 4 a 7. Os excipientes antioxidantes podem incluir bissulfito de sódio, bissulfito de sódio-acetona, formaldeído-sódio, sulfoxilato, tioureia e EDTA. Outros exemplos não limitativos de excipientes adequados encontrados na composição intravenosa final podem incluir fosfatos de sódio ou potássio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina e carboidratos, tais como dextrose, manitol, e dextrans. Outros excipientes aceitáveis são descritos em Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 e Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332, ambos aqui incorporados por referência na sua totalidade. Agentes antimicrobianos também podem ser incluídos para se obter uma solução bacteriostática ou fungistática, incluindo-se, mas não se limitando a, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, fenol, cresol, e clorobutanol.

[0318] As composições para administração intravenosa podem ser fornecidas a cuidadores na forma de um ou mais sólidos que são reconstituídos com um diluente adequado tal como água esterilizada, solução salina ou dextrose em água, um pouco antes da administração. Em outras modalidades, as

composições são fornecidas em solução prontas para administrar parentérica. Ainda em outras modalidades, as composições são fornecidas em uma solução que é diluída adicionalmente antes da administração. Em modalidades que incluem a administração de uma combinação de um composto aqui descrito e um outro agente, a combinação pode ser fornecida a cuidadores como uma mistura, ou os cuidadores podem misturar os dois agentes antes da administração, ou os dois agentes podem ser administrados separadamente.

[0319] A dose real dos compostos ativos aqui descritos depende do composto específico e da doença a ser tratada; a seleção da dose apropriada está bem dentro do conhecimento do especialista na técnica.

[0320] Os compostos e composições aqui descritos, se desejado, podem ser apresentados em uma embalagem ou dispositivo dispensador contendo uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o ingrediente ativo. Tal embalagem ou dispositivo pode, por exemplo, compreender folha metálica ou plástica, tal como uma embalagem blister, ou vidro, e rolhas de borracha, tal como em frascos. A embalagem ou dispositivo dispensador pode ser acompanhado de instruções para administração. Os compostos e composições aqui descritos são formulados em um veículo farmacêutico compatível também podem ser preparados,

colocados em um recipiente apropriado e marcados para o tratamento de uma doença indicada.

[0321] A quantidade do composto em uma formulação pode variar dentro de todo o intervalo usado pelos especialistas na técnica. Tipicamente, a formulação conterá, em uma percentagem em peso (% em peso), de cerca de 0,01 a 99,99% em peso de um composto da presente tecnologia com base na formulação total, sendo o restante um ou mais excipientes farmacêuticos adequados. Preferencialmente, o composto está presente a um nível de cerca de 1 a 80% em peso. Formulações farmacêuticas representativas são descritas abaixo.

Exemplos de Formulação

[0322] Seguem-se as formulações farmacêuticas representativas contendo um composto de Fórmula I.

Exemplo de Formulação 1 -- Formulação de comprimidos

[0323] Os seguintes ingredientes são muito bem misturados e comprimidos de modo a se formarem comprimidos individuais.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Compostos aqui divulgados	400
amido de milho	50

croscarmelose sódica	25
lactose	120
estearato de magnésio	5

Exemplo de Formulação 2 -- Formulação de cápsulas

[0324] Os seguintes ingredientes são muito bem misturados e carregados no interior de cápsula de invólucro duro de gelatina.

Ingrediente	Quantidade por cápsula, mg
Compostos aqui divulgados	200
lactose, seca por spray	148
estearato de magnésio	2

Exemplo de Formulação 3 -- Formulação de suspensões

[0325] Os seguintes ingredientes são misturados para se formar uma suspensão para administração oral.

Ingrediente	Quantidade
Compostos aqui divulgados	400
ácido fumárico	0,5 g
cloreto de sódio	2,0 g
metilparabeno	0,15 g
propilparabeno	0,05 g
açúcar granulado	25,0 g

sorbitol (solução a 70%)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 mL
corantes	0,5 mg
água destilada	q.s.p. 100 mL

Exemplo de Formulação 4 -- Formulação injetável

[0326] Os seguintes ingredientes são misturados para se formar uma formulação injetável.

Ingrediente	Quantidade
Compostos aqui divulgados	0,2 mg-20 mg
solução tampão de acetato de sódio, 0,4 M	2,0 mL
HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.s.p. pH adequado
agua (água destilada, estéril)	q.s.p. 20 mL

Exemplo de Formulação 5 -- Formulação Supositório

[0327] Um supositório de peso total de 2,5 g é preparado misturando-se o composto da presente tecnologia com Witepsol® H-15 (triglicérides de ácidos graxos vegetais saturados; Riches-Nelson, Inc., Nova Iorque, EUA), e tem a seguinte composição:

Ingrediente	Quantidade
Compostos aqui divulgados	400 mg
Witepsol® H-15	restante

Métodos de Tratamento

[0328] Os compostos aqui divulgados ou seus tautômeros e/ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos podem agir eficazmente como inibidores de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 e tratar de doenças que são afetadas, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9. Algumas modalidades fornecem composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos aqui divulgados e um excipiente farmacêuticamente aceitável. Algumas modalidades fornecem um método para o tratamento de uma doença fibrótica com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos, como aqui divulgado.

[0329] Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano.

[0330] Outras modalidades incluem a administração de uma combinação de compostos a um indivíduo com necessidade dos mesmos. Uma combinação pode incluir um composto, composição, composição farmacêutica aqui descritos com um medicamento adicional.

[0331] Algumas modalidades incluem a coadministração de um composto, composição e/ou composição farmacêutica aqui descritos com um medicamento adicional. Por "coadministração", entende-se que os dois ou mais agentes podem ser encontrados na corrente sanguínea do paciente ao mesmo tempo, independentemente de quando ou como eles

sejam, de fato, administrados. Em uma modalidade, os agentes são administrados simultaneamente. Em uma tal modalidade, a administração em combinação é conseguida combinando-se os agentes em uma forma de dosagem única. Em uma outra modalidade, os agentes são administrados sequencialmente. Em uma modalidade, os agentes são administrados através da mesma via, tal como por via oral. Em uma outra modalidade, os agentes são administrados através de diferentes vias, tais como uma sendo administrada por via oral e uma outra sendo administrada por via i.v.

[0332] Algumas modalidades incluem combinações de um composto, composição ou composição farmacêutica aqui descritos com qualquer outro composto farmacêutico aprovado para o tratamento de doenças ou distúrbios associados à diferenciação fibrótica ou de miofibroblastos.

[0333] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 e/ou um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos como aqui divulgados.

[0334] Os compostos aqui divulgados são úteis na inibição de enzimas CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 e/ou no tratamento de distúrbios relacionados com a fibrose ou a diferenciação de miofibroblastos.

[0335] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos, como aqui divulgado.

[0336] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos ou uma composição farmacêutica aqui divulgados compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0337] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos ou uma composição farmacêutica aqui divulgados compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0338] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende colocar em contato células com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados. Em algumas modalidades, um método para se inibir CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 é conduzido *in vitro* ou *in vivo*.

[0339] Calpaínas também são expressas em células que não os neurônios, microglia e macrófagos invasores. Em particular, elas são importantes no músculo esquelético e, aqui, a inibição de calpaínas também se refere à inibição nestas células.

Inibição seletiva

[0340] Algumas modalidades fornecem um método de ligação competitiva com calpastatina (CAST), compreendendo o método colocar em contato um composto aqui divulgado com enzimas CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9 que se encontram dentro de um indivíduo. Em tal método, o composto inibe especificamente uma ou mais das enzimas selecionadas do grupo que consiste em: CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em pelo menos 2 vezes, em pelo menos 3 vezes, em pelo menos 4 vezes, em pelo menos 5 vezes, em pelo menos 10 vezes, em pelo menos 15 vezes, por pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes, pelo menos 150 vezes, pelo menos 200 vezes, pelo menos 400 vezes, ou pelo menos 500 vezes.

[0341] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN1 na presença de CAPN2 e CAPN2, que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0342] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN2 na presença de CAPN1 e CAPN9,

que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0343] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN9 na presença de CAPN2 e CAPN1, que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0344] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN2 e CAPN1 na presença de CAPN2, que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0345] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN1 e CAPN9 na presença de CAPN2, que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0346] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir seletivamente CAPN2 e CAPN9 na presença de CAPN1, que inclui colocar em contato células (incluindo-se neurônios/microglia/macrófagos invasores) com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados.

[0347] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende

administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9, compreendendo os referidos compostos ou uma composição farmacêutica um ou mais compostos aqui divulgados e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0348] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9, sendo os referidos compostos selecionados de compostos aqui divulgados ou uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos aqui divulgados e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0349] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9, sendo os referidos compostos selecionados de compostos aqui divulgados ou uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos aqui divulgados e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0350] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende

administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9, sendo os referidos compostos selecionados de compostos aqui divulgados ou uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos aqui divulgados e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0351] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:5.

[0352] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:10.

[0353] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:01:20.

[0354] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:01:50.

[0355] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:100.

[0356] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:200.

[0357] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibem especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:250.

[0358] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:500.

[0359] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:5.

[0360] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:10.

[0361] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:20.

[0362] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:01:50.

[0363] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:100.

[0364] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:200.

[0365] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:250.

[0366] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença fibrótica, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:500.

[0367] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:5.

[0368] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:10.

[0369] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais

enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:20.

[0370] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:50.

[0371] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:100.

[0372] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:200.

[0373] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por

CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:250.

[0374] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe especificamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:500.

[0375] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas seleccionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:5.

[0376] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas

selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:10.

[0377] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:20.

[0378] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:50.

[0379] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:100.

[0380] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por

CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:200.

[0381] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:250.

[0382] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença afetada, pelo menos em parte, por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, método este que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que inibe seletivamente duas ou mais enzimas selecionadas do grupo consistindo em CAPN1, CAPN2 e CAPN9 em uma proporção de um pelo menos 1:1:500.

[0383] Algumas modalidades fornecem um método para terapia ou tratamento profiláticos de um indivíduo com distúrbio fibrótico em que o referido método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados ao indivíduo com necessidade dos mesmos.

[0384] Algumas modalidades fornecem um método para terapia ou tratamento profiláticos de um indivíduo com distúrbio fibrótico afetado por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 em que o referido método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados ao indivíduo com necessidade dos mesmos.

[0385] Algumas modalidades fornecem um método para se inibir diferenciação de miofibroblastos (por exemplo, Transição Epitélio/Endotélio-Mesenquimal (EpMT/EnMT)) é fornecido em que o método compreende colocar em contato células com uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados. Em um aspecto, o método para se inibir a diferenciação de miofibroblastos (por exemplo, Transição Epitélio/Endotélio-Mesenquimal (EpMT/EnMT)) é conduzido *in vitro* ou *in vivo*.

[0368] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar de uma doença ou condição selecionadas do grupo consistindo em ou que produz um sintoma selecionado do grupo consistindo em: fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial, escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações

fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose associada a lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide, em que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui divulgados a um indivíduo com necessidade dos mesmos.

[0387] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar da fibrose do fígado.

[0388] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar da fibrose cardíaca.

[0389] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar da fibrose em doenças da artrite reumatoide.

[0390] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar da uma doença afetada por CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, que está tanto em um contexto terapêutico quanto em um contexto profilático para indivíduos. Ambos os métodos compreendem a administração de um ou mais compostos aqui divulgados a um indivíduo com necessidade dos mesmos.

[0391] Algumas modalidades fornecem um método para se tratar da síndrome da pele rígida.

[0392] Modalidades preferidas incluem combinações de um composto, composição ou composição farmacêutica aqui descritos com outros agentes inibidores de CAPN1, CAPN2

e/ou CAPN9, tais como anticorpos ou fragmentos de anticorpos anti-CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9; antisenso de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, RNAi ou outros inibidores de CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9 de moléculas pequenas.

[0393] Algumas modalidades incluem combinações de um composto, composição ou composição farmacêutica aqui descritos para se inibir a diferenciação de miofibroblastos (por exemplo, Transição Epitélio/Endotélio-Mesenquimal (EpMT/EnMT)). Algumas modalidades incluem combinações de um ou mais destes compostos que são inibidores de uma ou mais (ou todas as três) CAPN1, CAPN2 e/ou CAPN9, sozinhos ou em combinação com outros inibidores de sinalização de TGF β , poderiam ser usados para se tratar ou proteger contra ou reduzir um sintoma de uma doença ou condição fibrótica, esclerótica ou pós-inflamatória, incluindo-se: fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial, escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose associada a lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose,

doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide.

[0394] Algumas modalidades incluem uma combinação dos compostos, composições e/ou composições farmacêuticas aqui descritos com um agente adicional, tais como antiinflamatórios incluindo-se glicocorticoides, analgésicos (por exemplo, ibuprofeno), aspirina e agentes que modulam uma resposta imune Th2, imunossuppressores incluindo-se metotrexato, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, talidomida, pomalidomida, leflunomida, hidroxicloroquina, azatioprina, cartilagem bovina solúvel, vasodilatadores incluindo-se antagonistas do receptor da endotelina, análogos da prostaciclina, nifedipina, e sildenafil, antagonistas do receptor da IL-6, inibidores seletivos e não seletivos da tirosina-cinase, moduladores da via Wnt, ativadores PPAR, inibidores da caspase-3, antagonistas do receptor da LPA, agentes depletos das células B, antagonistas de CCR2, pirfenidona, agonistas dos receptores de canabinoides, inibidores de ROCK, agentes de direcionamento de miRNA, antagonistas dos receptores tipo Toll, agentes de direcionamento de CTGF, inibidores da NADPH oxidase, inibidores da triptase, inibidores de TGFD, agonistas dos receptores de relaxina e células regenerativas autólogas derivadas do tecido adiposo.

Indicações

[0395] Em algumas modalidades, os compostos e composições compreendendo os compostos aqui descritos para se tratar de uma série de doenças que surgem da fibrose ou inflamação, incluindo-se especificamente aquelas associadas à diferenciação de miofibroblastos. Exemplos de doenças incluem fibrose do fígado (doença crônica alcoólica, viral, autoimune, metabólica e hereditária), fibrose renal (por exemplo, resultante de inflamação crônica, infecções ou diabetes tipo II), fibrose pulmonar (idiopática ou resultante de insultos ambientais incluindo-se partículas tóxicas, sarcoidose, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade, infecções bacterianas incluindo-se tuberculose, medicamentos etc.), fibrose intersticial, escleroderma sistêmico (doença autoimune em que muitos órgãos se tornam fibróticos), degeneração macular (doença fibrótica do olho), fibrose pancreática (resultante, por exemplo, do abuso de álcool e doença inflamatória crônica do pâncreas), fibrose do baço (devido a anemia falciforme, outras doenças do sangue), fibrose cardíaca (resultante de infecção, inflamação e hipertrofia), fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição

crônica em órgãos transplantados, fibrose associada a lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e doenças ou distúrbios da artrite reumatóide.

[0396] Para se ilustrar adicionalmente esta invenção, os seguintes exemplos estão incluídos. Os exemplos não devem, obviamente, ser interpretados como limitando especificamente a invenção. Variações destes exemplos dentro do escopo das reivindicações estão dentro do alcance de um especialista na técnica e são consideradas como estando dentro do escopo da invenção como descritas e aqui reivindicadas. O leitor reconhecerá que o especialista na técnica, munido da presente divulgação e perícia na técnica tem a capacidade de preparar e usar a invenção sem exemplos exaustivos. Os exemplos seguintes descreverão adicionalmente a presente invenção e são usados apenas para fins de ilustração, não devendo ser considerados limitativos.

EXEMPLOS

Procedimentos gerais

[0397] Ficará evidente para o técnico especialista que os métodos para a preparação de precursores e funcionalidade relacionados com os compostos aqui reivindicados são geralmente descritos na literatura. Nestas reações, também é possível fazer uso de variantes

que são, elas próprias, conhecidas dos especialistas nesta técnica, mas não são mencionadas em maior detalhe. O especialista na técnica, dada a literatura e esta divulgação, está bem equipado para preparar qualquer um dos compostos.

[0398] Reconhece-se que o especialista na técnica da química orgânica pode prontamente conduzir manipulações sem maior orientação, isto é, conduzir estas manipulações está bem dentro do escopo e da prática do especialista na técnica. Estas incluem a redução de compostos carbonílicos aos seus álcoois correspondentes, oxidações, acilações, substituições aromáticas, tanto eletrofílicas como nucleofílicas, eterificações, esterificação e saponificação e semelhantes. Estas manipulações são discutidas em textos padrão tais como March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey e Sundberg, Advanced Organic Chemistry (aqui incorporados por referência na sua totalidade) e semelhantes. Todos os compostos intermediários da presente invenção foram usados sem purificação adicional, salvo especificado em contrário.

[0399] O especialista na técnica prontamente compreenderá que certas reações são mais bem realizadas quando outra funcionalidade é mascarada ou protegida na molécula, evitando-se assim quaisquer reações secundárias indesejáveis e/ou aumentando-se o rendimento da reação.

Muitas vezes, o especialista na técnica utiliza grupos de proteção para alcançar tais rendimentos aumentados ou para evitar as reações indesejadas. Estas reações são encontradas na literatura e também estão bem dentro do escopo do especialista na técnica. Exemplos de muitas destas manipulações podem ser encontrados, por exemplo, em T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4^a Ed., John Wiley & Sons (2007), aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0400] Os seguintes esquemas são fornecidos como exemplos para orientação do leitor e representam métodos preferidos para se prepararem os compostos aqui exemplificados. Estes métodos não são limitantes e ficará evidente que outras vias podem ser empregadas para se prepararem estes compostos. Tais métodos incluem especificamente químicas baseadas em fase sólida, incluindo-se química combinatória. O especialista na técnica está completamente equipado para preparar estes compostos por esses métodos, considerando-se a literatura e esta divulgação. As numerações de compostos usadas nos esquemas sintéticos descritos abaixo destinam-se apenas a esses esquemas específicos, não devendo ser interpretadas como ou confundidas com as mesmas numerações em outras seções do pedido.

[0401] As marcas registradas aqui usadas são apenas exemplos e refletem materiais ilustrativos usados no momento da invenção. O especialista na técnica reconhecerá que são esperadas variações no lote, processos de fabricação e semelhantes. Por isso, os exemplos, e as marcas registradas neles usadas, não são limitativos e não se destinam a ser limitativos, mas são meramente uma ilustração de como um especialista na técnica pode optar por realizar uma ou mais das modalidades da invenção.

[0402] As seguintes abreviaturas têm os significados indicados:

DCM	= diclorometano
DIEA	= N,N-Diisopropiletilamina
DIPEA	= N,N-Diisopropiletilamina
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMP	= Periodinano de Dess-Martin
DNs	= dinitrossulfonil
ESBL	= β -lactamase de espectro estendido
EtOAc	= acetato de etila
AE	= acetato de etila
FCC	= Cromatografia em Coluna "Flash"
HATU	= hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-

tetrametilurônio

MeCN	= acetonitrila
RMN	= ressonância magnética nuclear
EP	= Éter De Petróleo
Prep	= preparativo(a)
Py	= piridina
Sat.	= aquoso(a) saturado(a)
TBDMSCl	= cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TBS	= <i>terc</i> -butildimetilsilila
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetraidrofurano
TLC	= cromatografia em camada delgada

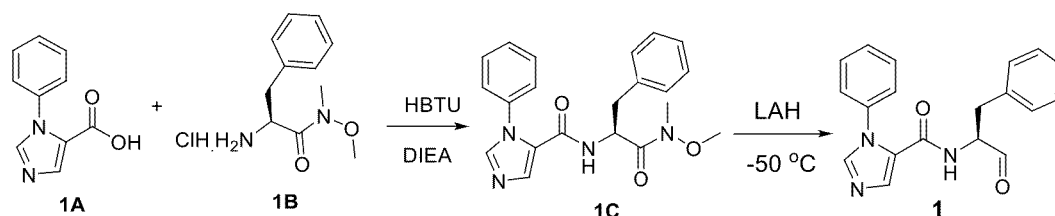
[0403] Os seguintes esquemas são fornecidos como exemplos para orientação do leitor e representam, coletivamente, um método exemplificativo para se prepararem os compostos aqui fornecidos. Além disso, outros métodos para se prepararem compostos aqui descritos ficarão prontamente evidentes para o especialista na técnica à luz dos seguintes esquemas reacionais e exemplos. Salvo indicação em contrário, todas as variáveis são conforme definidas acima.

EXEMPLO

1

COMPOSTOS 1-2, 5-6, 8, 91-92

(S)-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxamida (**1**)



[0404] Uma mistura de compostos **1A** (102 mg, 1,0 eq), composto **1B** (160 mg, 1,2 eq) e HBTU (250 mg, 1,25 eq) em DMF (8 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 5 min e, então, adicionou-se DIEA (0,3 mL, 3,0 eq). Depois de agitada à temperatura ambiente durante 30 min, a mistura reacional foi diluída com 50 mL de acetato de etila e 20 mL de hexano, lavada com água, NaHCO₃ saturado e salmoura e concentrada a vácuo para fornecer o composto intermediário **1C** (190 mg, rendimento de 92%).

[0405] Uma solução de composto **1C** (190 mg, 1,0 eq) em THF seco (15 mL) foi resfriada até -50 °C sob N₂ e, então, adicionou-se uma solução de LAH 1N em THF (0,55 mL, 1,1 eq) gota a gota a -50 °C. A mistura reacional foi agitada entre -30 °C e -10 °C durante 2 h, extinta com NaHCO₃ saturado a -20 °C e, então, extraída com 3 x 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ para fornecer a mistura bruta, que foi

purificada em coluna de sílica gel. Composto **1** (105 mg, 65%): MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 320.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.19 (d, 2H) ppm

(S)-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (2)

(S)-1-metil-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (5)

(S)-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-4-feniltiazol-5-carboxamida (6)

(S)-1-metil-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (8)

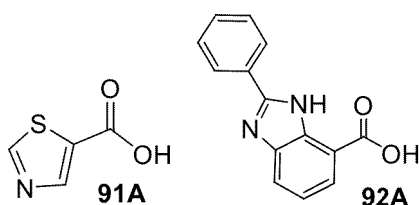
[0406] Os compostos **2**, **5**, **6** e **8** foram preparados como no Exemplo **1** usando-se o ácido carboxílico correspondente, respectivamente. Composto **2**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **320.2**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.6 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 10H), 6.8 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.8 (dd, 1H) ppm.

[0407] Composto **5**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **334.3**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H), 7.54 - 7.4 (m, 6H), 7.3 - 7.2 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.21 (d, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.

[0408] Composto **6**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 337.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.5 - 7.34

(m, 5H), 7.27 - 7.2 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H) ppm.

[0409] Composto **8**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **334.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.59 (s, 0.6H), 9.01 (d, 0.6 H), 8.35 (d, 0.4 H), 7.38 -7.06 (m, 10H), 6.58 (s, 0.6H), 6.48 (s, 0.4 H), 4.82 (m, 0.2 H), 4.54 (m, 0.6 H), 3.98 (m, 0.4 H), 3.25 (dd, 0.6 H), 2.98 (dd, 0.4 H), 2.78 (dd, 0.6 H), 2.7 (dd, 0.4 H), 2.48 (s, 1.8 H), 2.21 (s, 1.2 H) ppm.



(S)-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il) tiazol-5-carboxamida (91)

[0410] O composto **91** foi preparado como no Exemplo **1** a partir dos materiais de partida correspondentes, compostos **91A** e **1B**. Composto **91**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 -7.18 (m, 8H), 4.88 (m, 1H), 3.26 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 261.3.

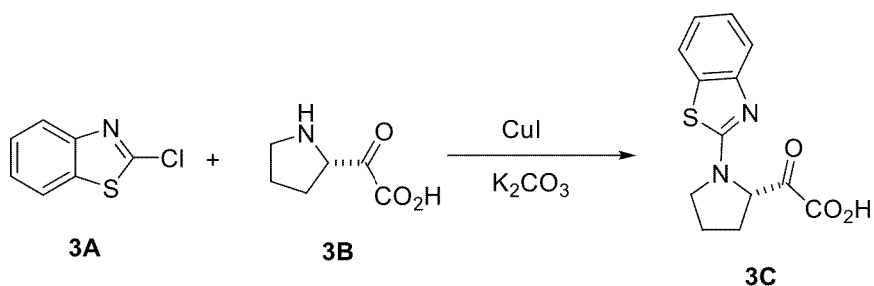
(S)-N-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (92)

[0411] O composto **92** foi preparado como no Exemplo **1** usando-se o ácido carboxílico correspondente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.07 (s, 1H), 11.92 (d, 1H), 9.84 (s, 1H),

8.1 -8.0 (m, 3H), 7.5 - 7.46 (m, 10H), 7.32 -7.18 (m, 8H), 5.04 (m, 1H), 3.34 (d, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 370.4.

EXEMPLO**2****COMPOSTOS 3-4**

(S)-1-(BENZO[D]TIAZOL-2-YL)-N-((S)-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA (3)



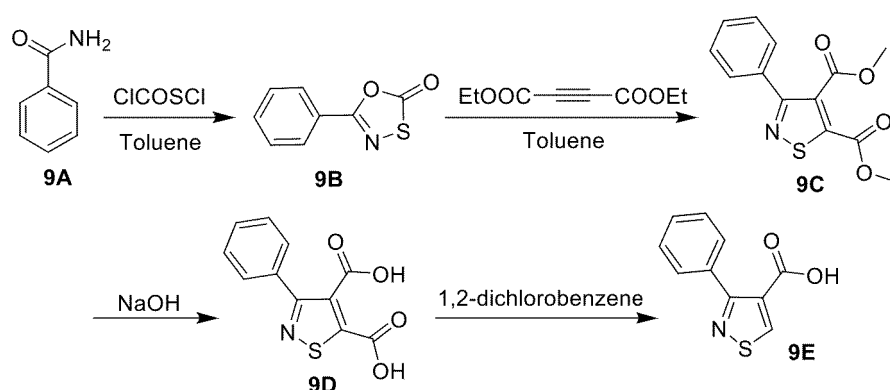
[0412] Uma mistura de compostos **3A** (500 mg, 1,0 eq), composto **3B** (738 mg, 1,0 eq), CuI (124 mg, 0,15 eq) e K₂CO₃ (1,8 g, 3,0 eq) em DMA (15 mL) foi aquecida a 100 °C durante 18 h e, então, o inorgânico foi removido por filtração. A mistura foi diluída com água (50 mL), o pH ajustado ~ 6 e, então, extraída com 3 x 50 mL de acetato para fornecer o composto intermediário **3C**. O composto **3** foi preparado como no Exemplo **1** usando-se o ácido carboxílico correspondente, o composto intermediário **3C**. Composto **3**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **380.2**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.66 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92-7.01 (m, 5H), 4.69 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 3H) ppm.

(S)-1-(BENZO[D]OXAZOL-2-IL)-N-((S)-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA (4)

[0413] O composto **4** foi preparado como no Exemplo 2 usando-se os materiais de partida correspondente. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **364.3**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (s, 1H), 7.69 (br d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 4.71 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 3H) ppm.

EXEMPLO 3

(S)-N-(1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL)-3-FENILISOTIAZOL-4-CARBOXAMIDA (9)



[0414] A uma suspensão de composto **9A** (1,2 g) em tolueno (15 ml), adicionou-se cloreto de clorocarbonilsulfenila (1,3 ml). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 2 horas para se obter uma solução límpida (foi observada evolução de gás). Quando a TLC mostrou conversão completa, a mistura reacional foi concentrada e o

resíduo sólido foi triturado com hexano, filtrado e seco para fornecer o composto. **9B**.

[0415] A uma solução de composto **9A** (1,4 g) em α,α,α -trifluorotolueno (10 mL), adicionou-se acetilenodicarboxilato de dietila (2,0 ml). Depois de aquecida no micro-ondas a 170 °C durante 1 h, a mistura reacional foi concentrada e o resíduo oleoso foi purificado por cromatografia em coluna "flash". As frações contendo o produto foram combinadas, concentradas e o resíduo foi triturado com hexano, filtrado e seco para fornecer o composto. **9C**.

[0416] Uma solução de composto **9C** (2,1 g) e NaOH (1,4 g) em água (20 mL) foi refluxada durante 2,5 h. A mistura reacional foi resfriada, diluída com água (150 mL) e acidificada com HCl concentrado (aquoso). Formou-se um precipitado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL; o precipitado dissolveu-se lentamente). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer o composto **9D**.

[0417] Uma suspensão do composto **9D** (1,8 g) em 1,2-diclorobenzeno (20 mL) foi refluxada durante 20 min (observa-se formação de gás). A mistura reacional foi resfriada, diluída com hexano (50 mL) e filtrada para se precipitar o produto. A uma suspensão do produto bruto em água (40 mL), adicionou-se NaOH 1 N (10 mL). A camada

aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e acidificada com HCl concentrado até pH ~ 3. O produto foi extraído com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer o composto intermediário **9E**.

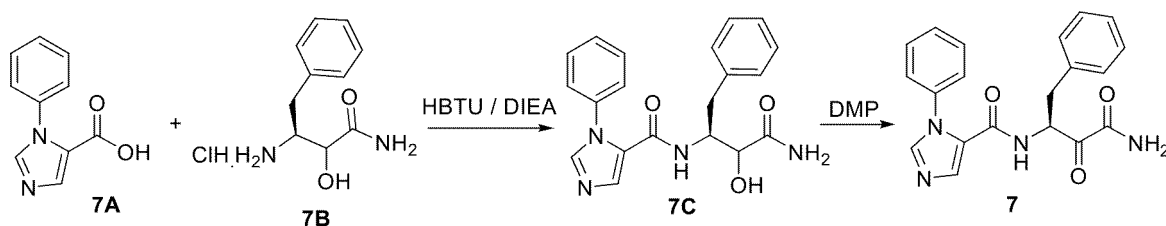
[0418] O composto **9** foi preparado como no Exemplo **1** usando-se o ácido carboxílico correspondente, o composto intermediário **9E**. MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺: 359.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.56 – 7.5 (m, 2H), 7.48 – 7.4 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.1 (d, 2H) ppm.

EXEMPLO

4

COMPOSTOS **7**, **10-11**, **14**, **18**, **20**

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-FENIL-1H-IMIDAZOL-5-CARBOXAMIDA (**7**)



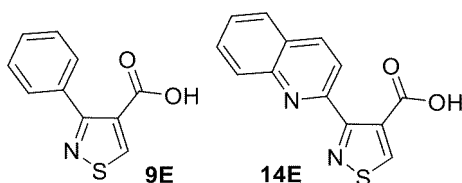
[0419] Uma mistura de composto **7A** (50 mg, 1,0 eq), composto **7B** (74 mg, 1,2 eq) e HBTU (126 mg, 1,25 eq) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min e, então, adicionou-se DIEA (0,15 mL, 3,0 eq). Depois de

agitada à temperatura ambiente durante 30 min, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 mL) e hexano (10 mL), lavada com HCl 1N, água, NaHCO₃ saturado e salmoura e concentrada a vácuo para fornecer o composto intermediário **7C** (65 mg, rendimento de 67%) como sólido branco.

[0420] Para uma solução de composto **7C** (65 mg, 1,0 eq) em DCM (10 mL) e DMSO (2 mL) secos, adicionou-se DMP (305 mg, 4,0 eq). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi diluída com DCM (30 mL), extinta pela adição de Na₂S₂O₃ aquoso a 10%/NaHCO₃ aquoso saturado (v/v = 1/1, ~ 10 mL). A camada orgânica foi separada extraíndo-e a camada aquosa com DCM (30 mL x 5). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O (10 mL), salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um sólido branco, que foi então triturado em CH₂Cl₂/ Hexano para fornecer o composto **7** como produto puro (29 mg, rendimento de 45%). MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺: **363.4**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.58 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H) ppm.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-FENIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (10)

[0421] Preparado como no Exemplo 4 usando-se o ácido carboxílico correspondente. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **363.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H) ppm.



(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-FENILISOTIAZOL-4-CARBOXAMIDA (11)

[0422] Preparado como no Exemplo 4 usando-se o ácido carboxílico correspondente, o composto intermediário **9E**. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ **380.2**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.15 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 - 7.4 (m, 2H), 7.3 - 7.2 (m, 8H), 5.34 (m, 1H), 3.2 (d, 2H) ppm.

(S)-1-(BENZO[D]OXAZOL-2-IL)-N-((S)-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA (14)

[0423] O composto intermediário **14E** foi preparado como no Exemplo 3. O composto **14** foi então preparado como no Exemplo 4 usando-se o ácido carboxílico intermediário correspondente, o composto **14E**. Composto **14**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **431.5**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (s, 1H), 9.05

(d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.62 -7.56 (m, 2H), 7.3 -7.2 (m, 8H), 5.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-FENILTIAZOL-5-CARBOXAMIDA (18)

[0424] Preparado como no Exemplo 4 usando-se o ácido carboxílico correspondente. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **380.1**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.11 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.12 - 7 (m, 5H), 5.51 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H) 2.89 (dd, 1H) ppm.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-3-METILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (20)

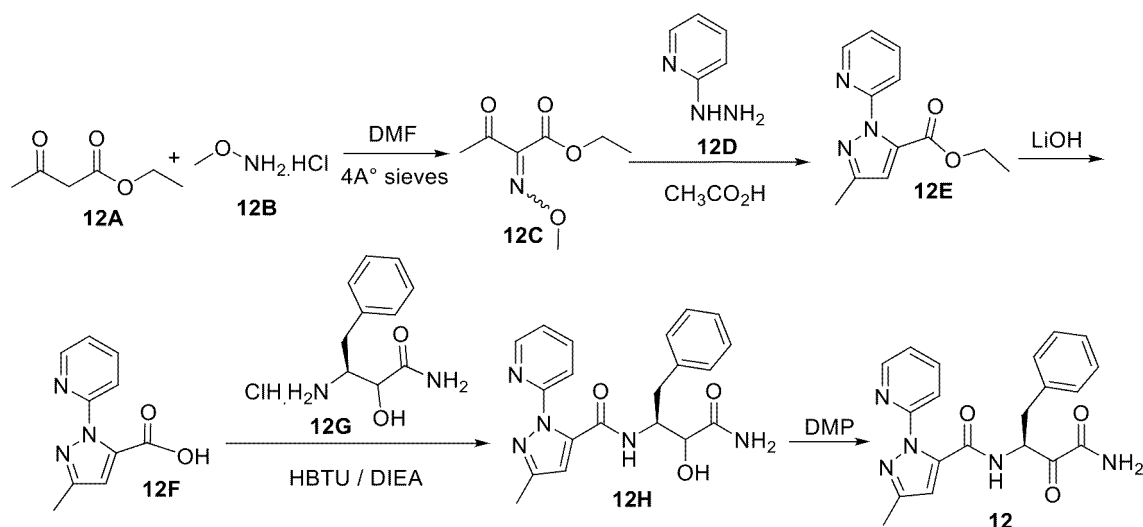
[0425] Preparado como no Exemplo 4 usando-se o ácido carboxílico correspondente. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **422.1**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm.

EXEMPLO

5

COMPOSTOS 12-13, 15-17, 19, 27, 44, 47, 54, 60, 94, 117-118, 128, 148, 207, 235, 303-305, 309-312, 23, 39, 456, 461, 492

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENFLBUTAN-2-FL)-3-METIL-1-(PIRIDIN-2-IL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (12)



[0426] Para uma solução de composto **12A** (5,0 g, 1,0 eq) e composto **12B** (2,64 g, 1,0 eq) em DMF seco (20 mL) adicionou-se peneira molecular de 4 Å (5,0 g, pó). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 20 h, filtrada para se removerem as peneiras moleculares, diluída com hexano (80 mL) e acetato de etila (80 mL) e, então, lavada com 3 x 50 mL de água, 50 mL de NaHCO₃ saturado e salmoura. A mistura bruta foi purificada em coluna de sílica gel para fornecer o composto **12C** (3,2 g, rendimento de 48%) como um óleo límpido.

[0427] Uma mistura de composto **12C** (350 mg, 1,0 eq) e composto **12D** (190 mg, 1,0 eq) em ácido acético (8 mL) foi aquecida a 100 °C por 1 h. O resíduo, após remoção do solvente a vácuo, foi suspenso em acetato de etila (80 mL), lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura. A mistura bruta foi purificada em coluna de sílica gel para fornecer o composto **12E** (100 mg, rendimento de 25%). O composto **12E** (100 mg) foi tratado com LiOH em MeOH/água para fornecer o composto **12F** (87 mg, rendimento de 100%).

[0428] Uma mistura de composto **12F** (85 mg, 1,0 eq), composto **12G** (116 mg, 1,2 eq) e HBTU (190 mg, 1,2 eq) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min e, então, adicionou-se DIEA (0,3 mL, 4,0 eq). Depois de agitada à temperatura ambiente durante 30 min, a mistura foi diluída com 50 mL de acetato de etila e 20 mL de hexano, lavada com HCl 1N, água, NaHCO₃ saturado e salmoura e concentrada a vácuo para fornecer o composto intermediário **12H** (150 mg, rendimento de 94%) como sólido branco.

[0429] A uma solução de composto **12H** (150 mg, 1,0 eq) em DCM (10 mL) e DMSO (2,5 mL) secos, adicionou-se DMP (673 mg, 4,0 eq). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi diluída com DCM (80 mL), extinta pela adição de Na₂S₂O₃ aquoso a 10%/NaHCO₃ aquoso saturado (v/v = 1/1, ~ 20 mL). A camada orgânica foi separada. A

camada aquosas foi separada e extraída com DCM (30 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O (10 mL), salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um sólido branco. O sólido foi triturado em CH₂Cl₂/Hexano para fornecer o composto **12** puro (95 mg, rendimento de 64%). MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺: **378.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.17-7.32 (m, 6H), 6.49 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-(BENZO[D]TIAZOL-2-IL)-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (**13**)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1-(QUINOLIN-2-IL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (**15**)

(S)-1-([1,1'-BIFENIL]-3-IL)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (**16**)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (**17**)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1-(4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (**19**)

[0430] Compostos **13**, **15-17** e **19** foram preparados, respectivamente, como no Exemplo **5** usando-se o derivado de hidrazina correspondente.

[0431] Composto **13**: MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺: **434.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.09 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d,

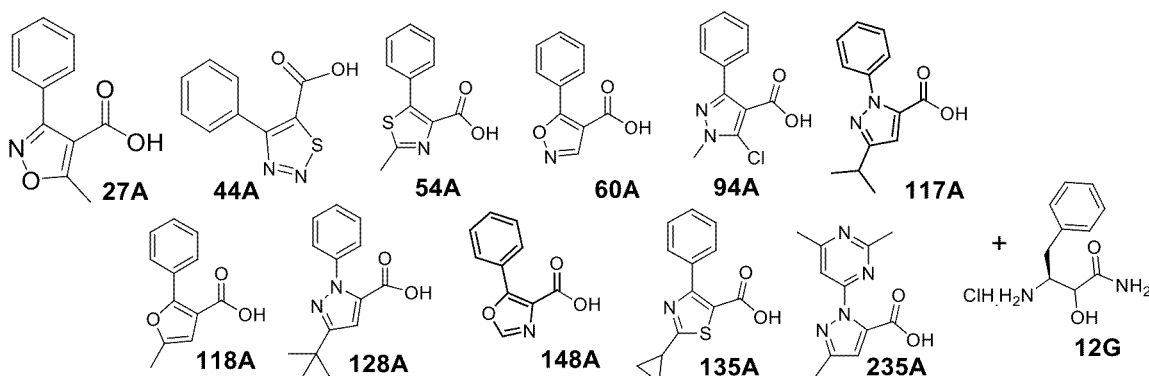
1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.04-7.24 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm.

[0432] Composto **15**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **428.4**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.28 (d, 0.5 H), 8.77 (d, 0.5 H), 8.45 (d, 1H), 8 (d, 1H), 7.9 - 7.5 (6 H), 7.2 - 7.1 (6 H), 5.4 (m, 0.5 H), 4.44 (m, 0.5 H), 3.2 - 2.7 (m, 2H) ppm.

[0433] Composto **16**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **453.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

[0434] Composto **17**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **455.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.45 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

[0435] Composto **19**: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: **461.3**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 9H), 6.61 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm.



(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-METIL-3-

FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (27)

[0436] Composto **27** (30,0 mg, 43,0% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **12** a partir do ácido carboxílico correspondente, composto **27A**. Composto **27**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 378.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-FENIL-1,2,3-TIADIAZOL-5-CARBOXAMIDA (44)

[0437] Composto **44** (42,4 mg, rendimento: 47,7%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **12** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **44A**. Composto **44**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.79 - 7.67 (m, 2 H), 7.52 - 7.39 (m, 3 H), 7.34 - 7.21 (m, 5 H), 5.52

- 5.39 (m, 1 H), 3.23 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 13.6, 10.5$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.0.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-2-METIL-5-FENILTIAZOL-4-CARBOXAMIDA (54)

[0438] Composto **54** (75 mg, rendimento: 75,4%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **12** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **54A**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.81 (br s, 1 H) 7.43 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.08 (m, 5 H) 5.37 (td, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.09 (m, 1 H) 3.17 (br dd, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1 H) 3.06 - 2.92 (m, 1 H) 2.72 - 2.60 (m, 3 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 394.0.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (60)

[0439] Composto **60** (40 mg, rendimento de 36,20%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico correspondente, composto **60A**. Composto **60**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 3H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M +H)⁺ 364.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-CLORO-1-METIL-3-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA (94)

[0440] O composto **94** foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **94A**. Composto **94**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 8H), 5.41 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 410.9.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-ISOPROPIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (117)

[0441] Composto **117** (10 mg, rendimento de 18,29%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **117A**. Composto **117**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M + H) $^+$ 405.2.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-METIL-2-FENILFURAN-3-CARBOXAMIDA (118)

[0442] Composto **118** (58 mg, rendimento: 55,4%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **118A**. Composto **118**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz,

2H), 7.35 - 7.26 (m, 7H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.30 (br d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-(TERC-BUTIL)-1-FENIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (128)

[0443] Composto **128** (101,7 mg, 68,04% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **128A**. Composto **128**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 6.74 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 1.16 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 419.3.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-FENILOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (148)

[0444] Composto **148** (10 mg, rendimento: 30,8%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **148A**. Composto **148**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 364.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-2-CICLOPROPIL-4-FENILTIAZOL-5-CARBOXAMIDA (207)

[0445] Composto **207** (54,0 mg, 44,09% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **135A**. Composto **207**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.19 - 6.17 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 420.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-(2,6-DIMETILPIRIMIDIN-4-IL)-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (235)

[0446] Composto **235** (61,6 mg, 51,11% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir do ácido carboxílico intermediário correspondente, composto **235A**. Composto **235**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 407.1.

((S)-N-(1-AMINO-1,2-DIOXOPENTAN-3-IL)-3-METIL-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (47)

[0447] Composto **47** (90,00 mg, rendimento de 60,4%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir dos materiais de partida correspondentes, **23A** e **47A**. Composto **47**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M + H) $^+$ 316.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-FENILOXAZOL-5-CARBOXAMIDA (303)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (304)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-FENIL-3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (305)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1,3-DIFENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA (309)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-1-(TERC-BUTIL)-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (310)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-CHLORO-1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (311)

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-CHLORO-1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (312)

[0448] Os compostos 303-305 e 309-312 foram preparados como no Exemplo 5 a partir do ácido carboxílico correspondente com o composto 12G, respectivamente.

[0449] Composto 303: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.51 (s, 1H), 7.9 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.4 - 7.0 (m, 10H), 4.53 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 364.3.

[0450] Composto 304: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.2 - 8.9 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.7 - 7.1 (m, 12H), 5.3 (m, 0.5 H), 4.4 (m, 0.5H), 2.85 - 2.55 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 364.3.

[0451] Composto **305**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.3 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.3.

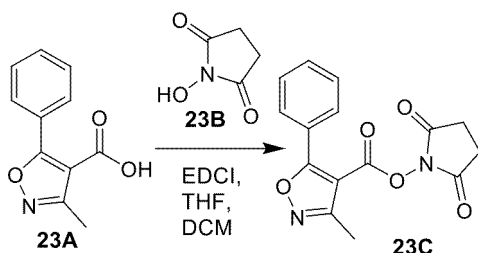
[0452] Composto **309**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.7 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.1 - 7.1 (m, 17H), 5.31 (m, 0.5 H), 4.6 - 4.4 (m, 0.5H), 3.1 - 2.7 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 439.3.

[0453] Composto **310**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 6.1 (d, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H) 2.08 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.3.

[0454] Composto **311**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.3 - 7.1 (m, 5H), 6.8 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.21 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) 1.11 (t, 3H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 349.2.

[0455] Composto **312**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.15 (t, 3H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 329.1.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (23)



[0456] A uma solução de composto **23A** (500 mg, 2,46 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados **23B** (311 mg, 2,71 mmol) e EDCI (566 mg, 2,95 mmol) com DCM (10 mL). A mistura foi agitada a 25 °C durante 3 h. A mistura reacional foi concentrada e diluída com AE (20 mL). Em seguida, a mistura foi lavada com HCl (1M, 20 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL), seco sobre Na₂SO₄ e concentrado. Composto **23C** (800 mg, óleo amarelo bruto): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 3H).

[0457] O composto **23** (30,0 mg, rendimento de 35,0%, sólido branco) foi preparado como no Exemplo 5 a partir dos materiais de partida correspondentes, **23C** e **12G**. Composto **23**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ 378.0.

(S)-N-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-4-(4-FENIL-1H-PIRAZOL-1-IL)TIAZOL-5-CARBOXAMIDA (39)

[0458] O composto **39** (5,20 mg, 26,12% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Exemplo **5** a partir dos materiais de partida correspondentes, os compostos **21F** e **12G**. Composto **39**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.1.

N-(4-(CICLOPROPILAMINO)-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1-(PIRIDIN-2-IL)-1H-PIRAZOLI-5-CARBOXAMIDA (456)

[0459] O composto **456** (240 mg, 86,0% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Composto **12** a partir dos materiais de partida correspondentes, os compostos **12F** e cloridrato de 3-amino-N-ciclopropil-2-hidróxi-4-fenilbutanamida. Composto **456**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.2.

***N*-(4-(CICLOPROPILAMINO)-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (461)**

[0460] O composto **461** (240 mg, 68,77% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no composto **12** a partir dos materiais de partida correspondentes, os compostos **60A** e cloridrato de 3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidróxi-4-fenilbutanamida. Composto **461**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 5.37 (br.s., 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 0.72 - 0.51 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 404.1.

***(S)*-(*N*-(4-AMINO-1-(4-HIDROXIFENIL)-3,4-DIOXOBUTAN-2-IL)-3-METIL-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (492)**

[0461] Composto **492** (35 mg, 60,9% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no composto **12** a partir dos materiais de partida correspondentes, compostos **23A** e (3*S*)-3-amino-4-(4-(*terc*-butóxi)fenil)-2-hidroxibutanamida, seguido de remoção do grupo *terc*-butila para se obter o composto final **492**. Composto **492**: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 3.13 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.63 (br d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 394.1.

***N*-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-1-(PIRIDIN-2-IL)-1*H*-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (495)**

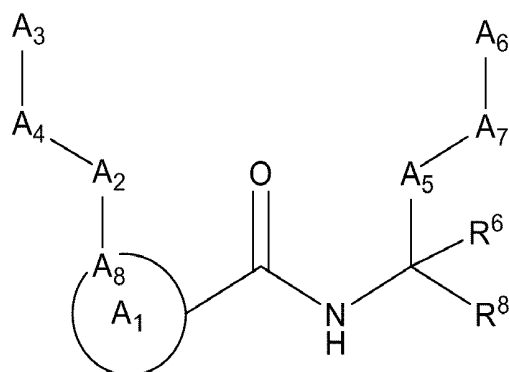
[0462] O composto **495** (4,0 g, 44,68% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Composto **12** a partir dos materiais de partida correspondentes, os compostos **12F** e cloridrato de 3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutanamida para se obter o composto **495** final. Composto **495**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.74 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.48 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 3.4, 13.9$ Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.78 (qd, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 1H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na) $^+$ 493.1.

***N*-(4-AMINO-3,4-DIOXO-1-FENILBUTAN-2-IL)-5-FENILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA (531)**

[0463] O composto **531** (4,0 g, 44,68% de rendimento, sólido branco) foi preparado como no Composto **12** a partir dos materiais de partida correspondentes, os compostos **60A** e cloridrato de 3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutanamida para se obter o composto **531** final. Composto **531**: ^1H NMR (CD $_3$ CN, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.23 -

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura da fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A₁ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, contanto que o heterociclil de 6 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5 ou 8 membros opcionalmente substituído; e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A_4 é selecionado do grupo consistindo em um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclíil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C_{3-10} carbociclíil opcionalmente substituído, $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$, e ligação simples;

quando A_2 e A_4 são uma ligação simples, A_3 está diretamente ligado a A_8 ;

A_3 é selecionado do grupo consistindo em um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclíil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C_{3-10} carbociclíil opcionalmente substituído, ou se A_2 for selecionado de um heterociclíil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; e um C_{3-10} carbociclíil opcionalmente substituído, então A_3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente

substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -C≡CH, e polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído;

A₅ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, C₂₋₈ alquenil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, -O-C₂₋₆ alquenil opcionalmente substituído, -OSO₂CF₃, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural;

A₇ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros

opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros
 opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente
 substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, -S-,
 S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -
 OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -
 NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

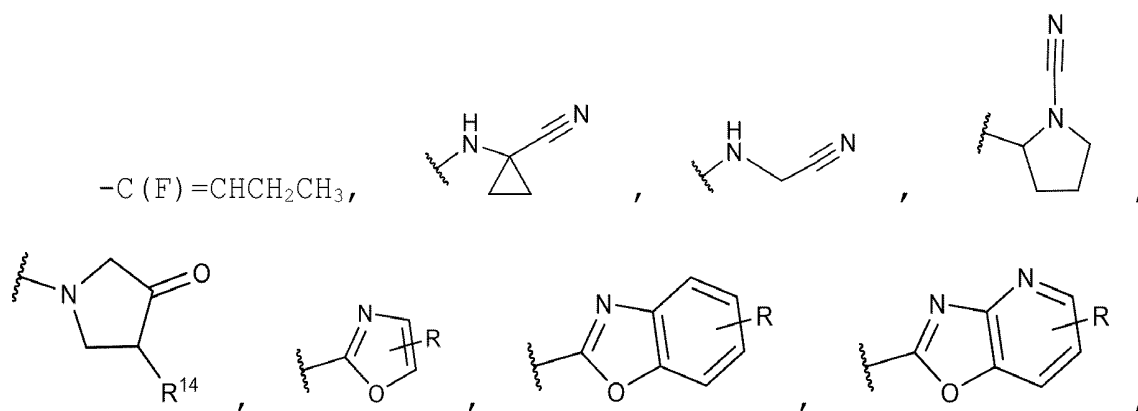
quando A₅ e A₇ forem ligação simples, A₆ é diretamente
 ligado ao carbono ao qual R⁸ está ligado;

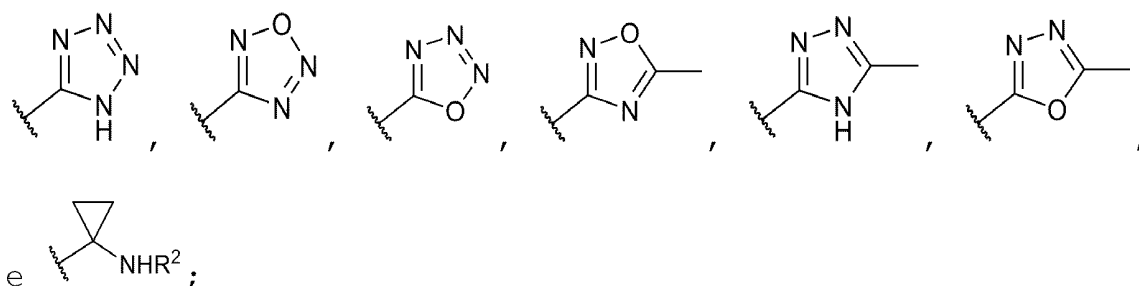
A₈ é um membro de anel de A₁ e é selecionado do grupo
 consistindo em C e N;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em -COR¹, -
 CH=CHSO₂R, e

-CH₂NO₂;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-4}
 haloalquil, -COOH, -CH₂NO₂, -C(=O)NOR, -CONR²R³, -CH(CH₃)=CH₂, -
 CH(CF₃)NR²R³,





R^{14} é halo;

cada R , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{1-8} alcoxialquil opcionalmente substituído, polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído;

R^6 é independentemente selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído; e cada n é independentemente selecionado de modo que seja um número inteiro de 0 a 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

A_1 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 6 a 10 membros opcionalmente substituído, contanto que o heterociclil de 6 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5 ou 8 membros opcionalmente substituído; e $\text{C}_3\text{-}$

₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₄ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

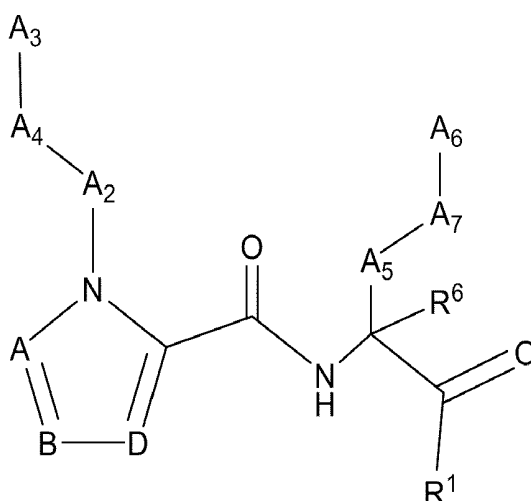
A₃ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, e C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros

opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, -O-C₂₋₆ alquenil opcionalmente substituído, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e

cada R, R², e R³ são independentemente selecionados de - H, C₁₋₄ alquil opcionalmente substituído, C₃₋₇ carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-a**:



I-a

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A, B, e D são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi.

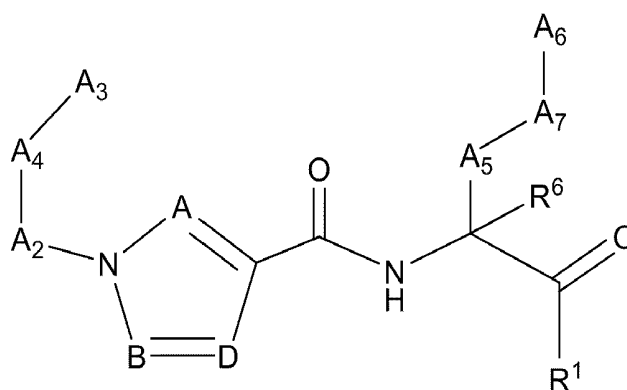
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que A, B, e D são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que A é N, B é CH, e D é CH.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que A é CH, B é N, e D é CH.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que A é N, B é N, e D é N.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-b**:

**I-b**

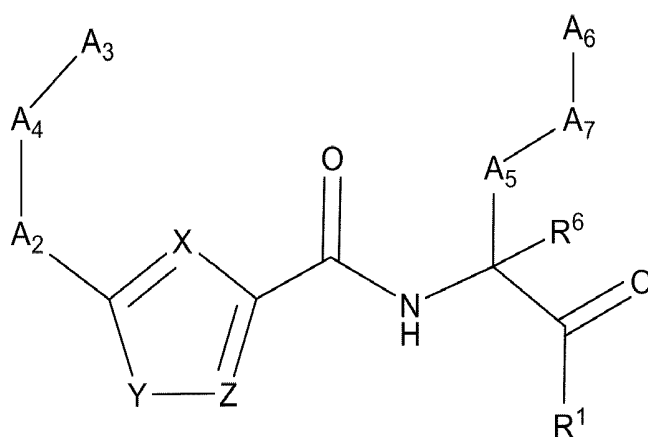
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A, B, e D são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclíil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C6} alquil, C_{1-C6} alcóxi, C_{1-C6} haloalquil, e C_{1-C6} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C6} alcóxi.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que A, B, e D são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-c**:

**I-c**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ;

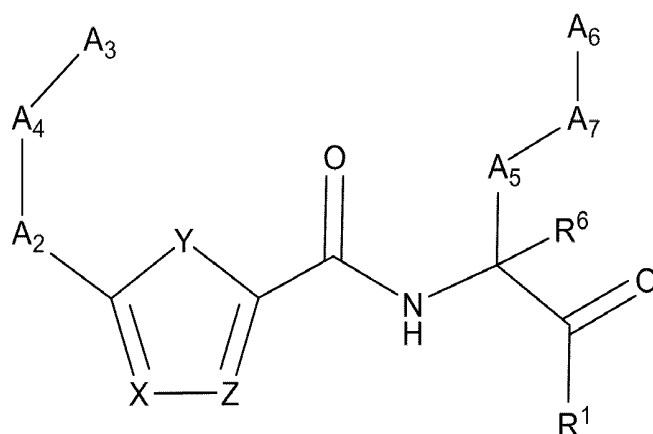
X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em $\text{C}(\text{R}^4)$ e N;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi), halo, hidróxi, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; e

R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi).

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-d**:



I-d

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ;

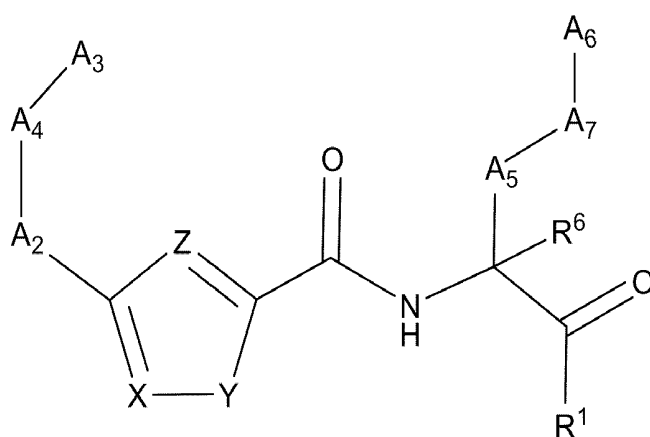
X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em $\text{C}(\text{R}^4)$ e N;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi), halo, hidróxi, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; e

R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi).

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-e**:



I-e

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ;

X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em $\text{C}(\text{R}^4)$ e N;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclílico (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi), halo, hidróxi, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; e

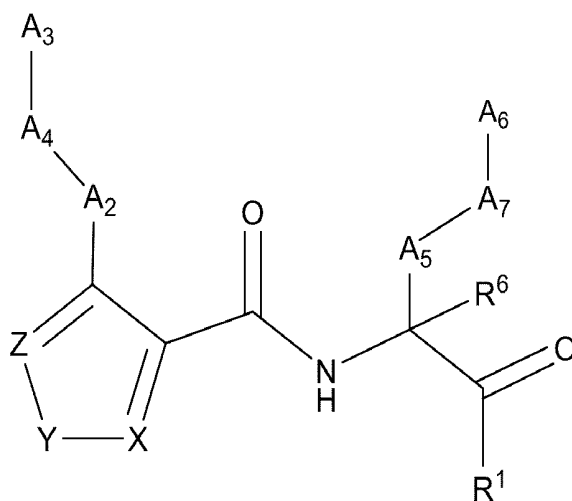
R^5 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-4} alquil,

C₁₋₄ haloalquil, e

C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi).

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-f**:



I-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂;

X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil

(opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, e C₁-C₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁-C₆ alcóxi; e

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ haloalcóxi).

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é N, Y é NR⁵, e X é CH.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, e ciclopropil.

19. Composto de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é N, Y é O, e X é C(R⁴).

20. Composto de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é N, Y é S, e X é C(R⁴).

21. Composto de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é C(R⁴), Y é S, e X é C(R⁴).

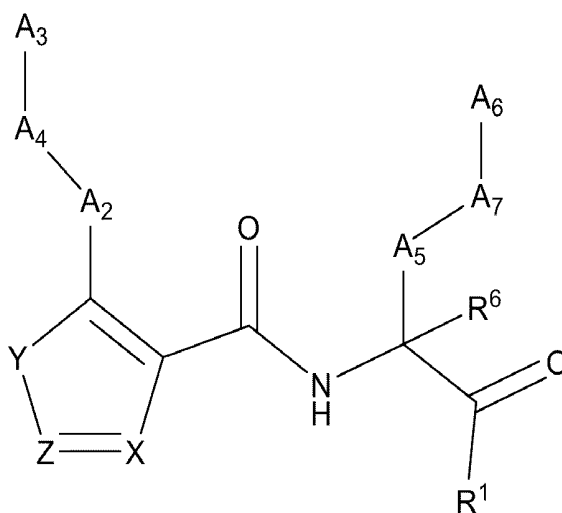
22. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é C(R⁴), Y é O, e X é C(R⁴).

23. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Z é N, Y é S, e X é N.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que Z é N, Y é O, e X é N.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-g**:



I-g

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ;

X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em $\text{C}(\text{R}^4)$ e N;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi), halo, hidróxi, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; e

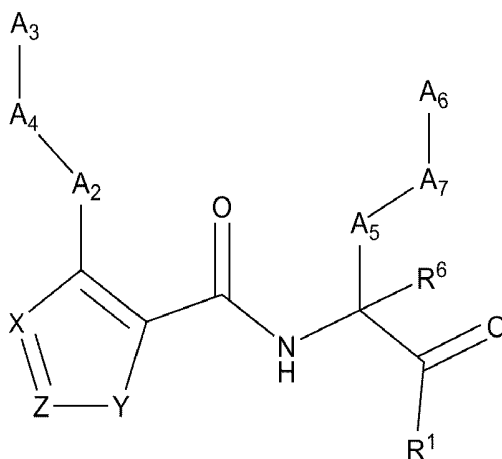
R^5 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por

halo, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ haloalcóxi).

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que Y é NR⁵, Z é N, e X é CH.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-h**:



I-h

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, S, e SO₂;

X e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo

consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi; e

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, C_{1-C₆} haloalcóxi).

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que X e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e N.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que X é CH, Z é N, e Y é NR⁵.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que X é N, Z é C(R⁴), e Y é O.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que R⁴ é selecionado de -H e C₁₋₄ alquil.

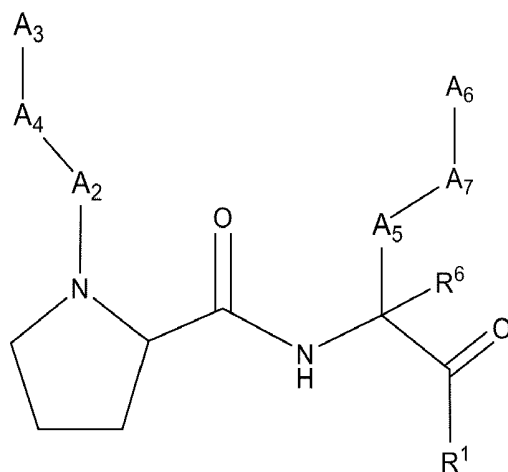
33. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que X é N, Z é C(R⁴), e Y é S.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que X é N, Z é N, e Y é S.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula

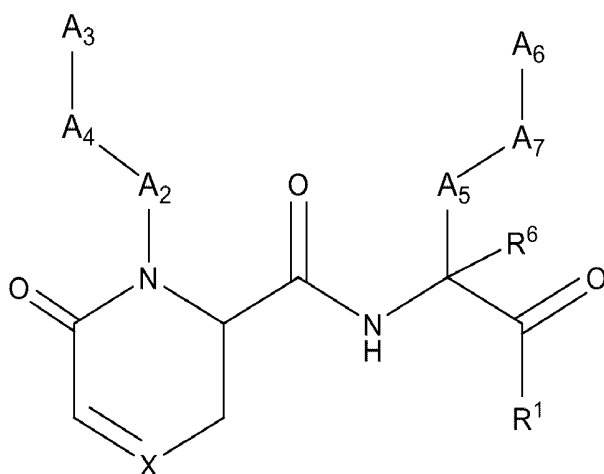
I-j:



I-j

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

36. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura de fórmula **I-k**:



I-k

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -CH=CH-,

-C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₄ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, e ligação simples;

quando A₂ e A₄ são uma ligação simples, A₃ está diretamente ligado ao nitrogênio do anel;

A₃ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente

substituído, ou se A_2 for selecionado de um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; e um C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, então A_3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, um C_{6-10} aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, $-C\equiv CH$, e polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído;

A_5 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, e ligação simples;

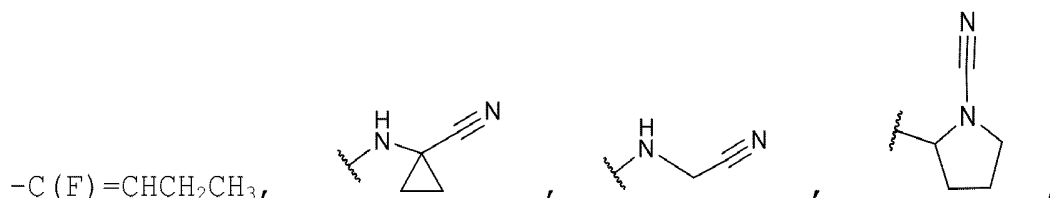
A_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente

substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, C_{2-8} alquenil opcionalmente substituído, $-O-C_{1-6}$ alquil opcionalmente substituído, $-O-C_{2-6}$ alquenil opcionalmente substituído, $-OSO_2CF_3$, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural;

A_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, $-S-$, $S(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, e ligação simples;

quando A_5 e A_7 forem ligação simples, A_6 é diretamente ligado ao carbono ao qual COR^1 está ligado;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H , C_{1-4} haloalquil, $-COOH$, $-CH_2NO_2$, $-C(=O)NOR$, $-CONR^2R^3$, $-CH(CH_3)=CH_2$, $-CH(CF_3)NR^2R^3$,

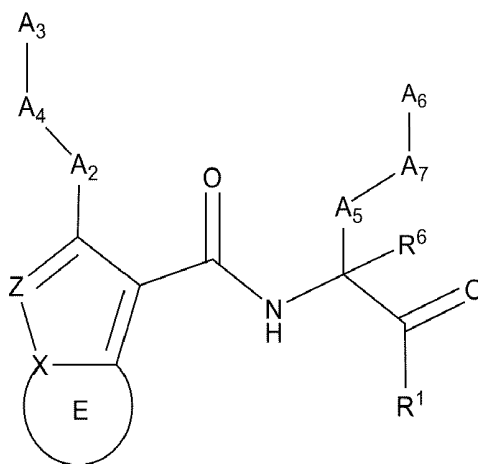


em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi; e

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ haloalcóxi).

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que X é independentemente selecionado do grupo consistindo em CH e N.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-m**:



I-m

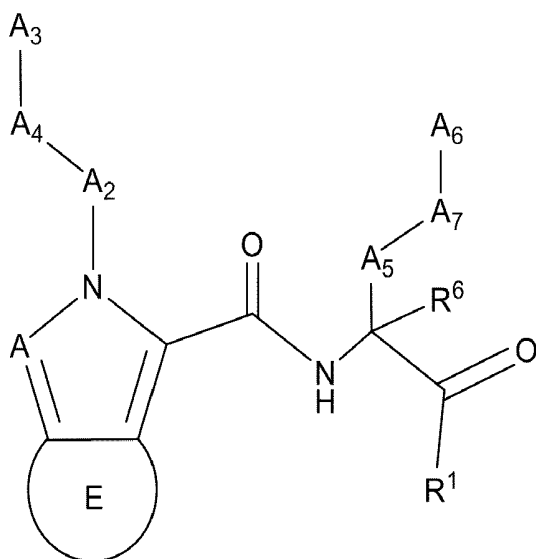
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X

e Z são independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

E é selecionado do grupo consistindo em um C₅₋₆ carbociclil opcionalmente substituído e um heterociclil de 5 a 6 membros opcionalmente substituído; e

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de fórmula **I-n**:



I-n

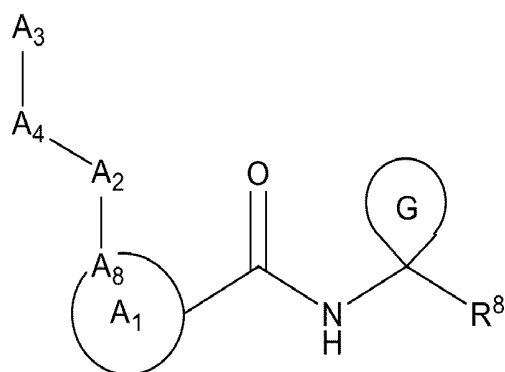
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que A

é selecionado do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N;

E é selecionado do grupo consistindo em um C_{5-6} carbociclil opcionalmente substituído, um heterociclil de 5 a 6 membros opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, e um fenil opcionalmente substituído; e

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi.

40. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura de fórmula **III**:



III

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A₁ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, contanto que o heterociclil de 6 a 10 membros não seja substituído por oxo; heteroaril de 5, 8 ou 9 membros opcionalmente substituído; e

C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído;

A₂ é selecionado do grupo consistindo em um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₄ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, e ligação simples;

quando A₂ e A₄ são uma ligação simples, A₃ está diretamente ligado a A₈;

A₃ é selecionado do grupo consistindo em um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros

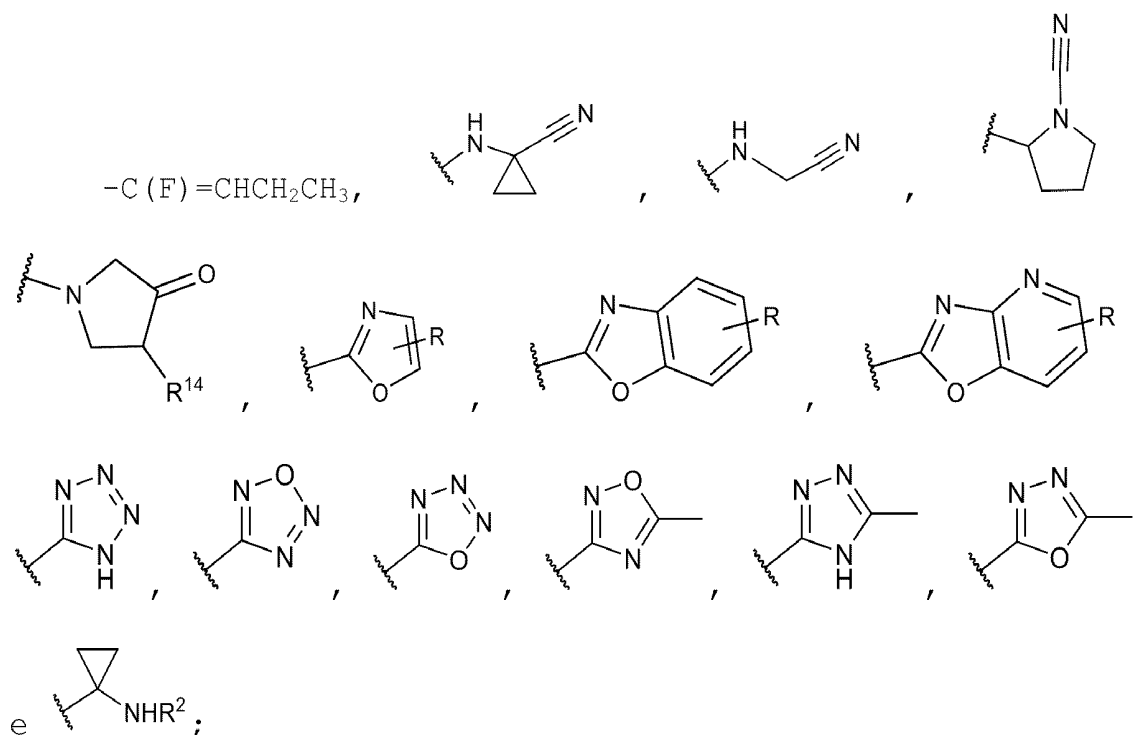
opcionalmente substituído; um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, ou se A₂ for selecionado de um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; e um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, então A₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, um C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído; um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído; um heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, um C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, -C≡CH, e polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído;

G é um C₃ a C₇ carbociclil opcionalmente substituído ou um heterociclil de 4 a 7 membros opcionalmente substituído;

A₈ é um membro de anel de A₁ e é selecionado do grupo consistindo em C e N;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em -COR¹, -CH=CHSO₂R, -CH₂NO₂;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em H, C₁₋₄ haloalquil, -COOH, -CH₂NO₂, -C(=O)NOR, -CONR²R³, -CH(CH₃)=CH₂, -CH(CF₃)NR²R³,



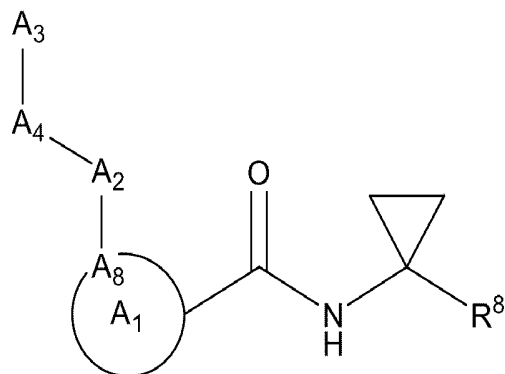
R^{14} é halo; e

cada R , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{1-8} alcoxialquil opcionalmente substituído, polietilenoglicol de 2 a 5 membros opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclíil opcionalmente substituído, heterociclíil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído;

R^6 é independentemente selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído; e cada n é independentemente selecionado de modo que seja um número inteiro de 0 a 3.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 40,

caracterizado pelo fato de que tem a estrutura de fórmula (III-a) :



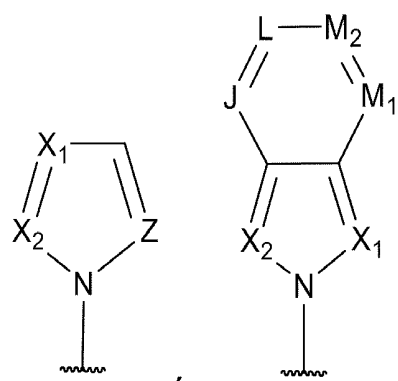
III-a

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

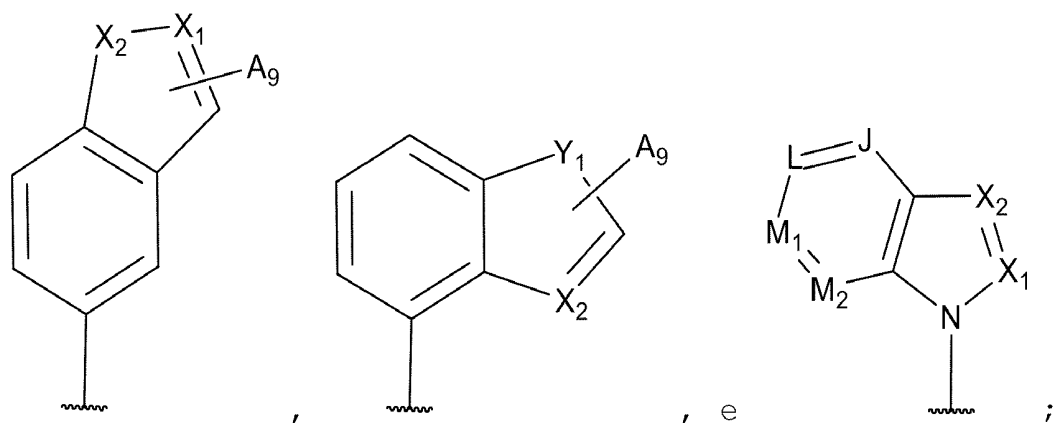
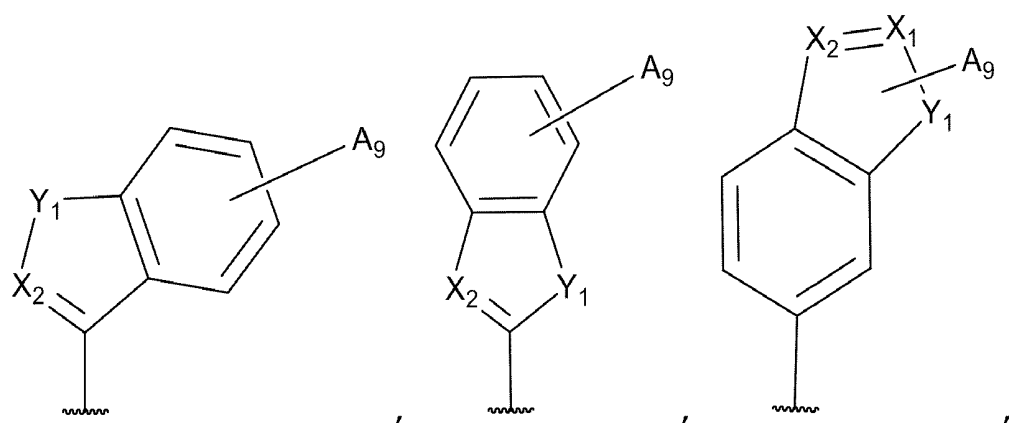
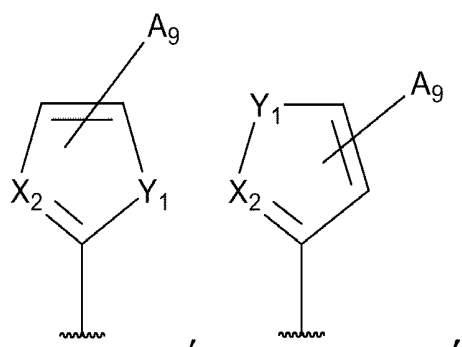
42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A₂, A₄, e A₃ é substituído por ¹⁸F.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 42, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A₂, A₄, e A₃ é substituído por C₁-C₆ alquil contendo um ou mais ¹¹C.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 43, **caracterizado** pelo fato de que A₃ é



selecionado do grupo consistindo em



e

A₉ é selecionado do grupo consistindo em H, C₆₋₁₀ aril, heteroaril de 5 a 10 membros, heterociclil de 3 a 10 membros, e C₃₋₁₀ carbociclil, C₁₋₄ alquil;

X₂, X₁, e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

Y₁ é selecionado do grupo consistindo em NR⁵, O, e S;

J, L, M₁ e M₂ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, e C_{1-C₆} haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_{1-C₆} alcóxi;

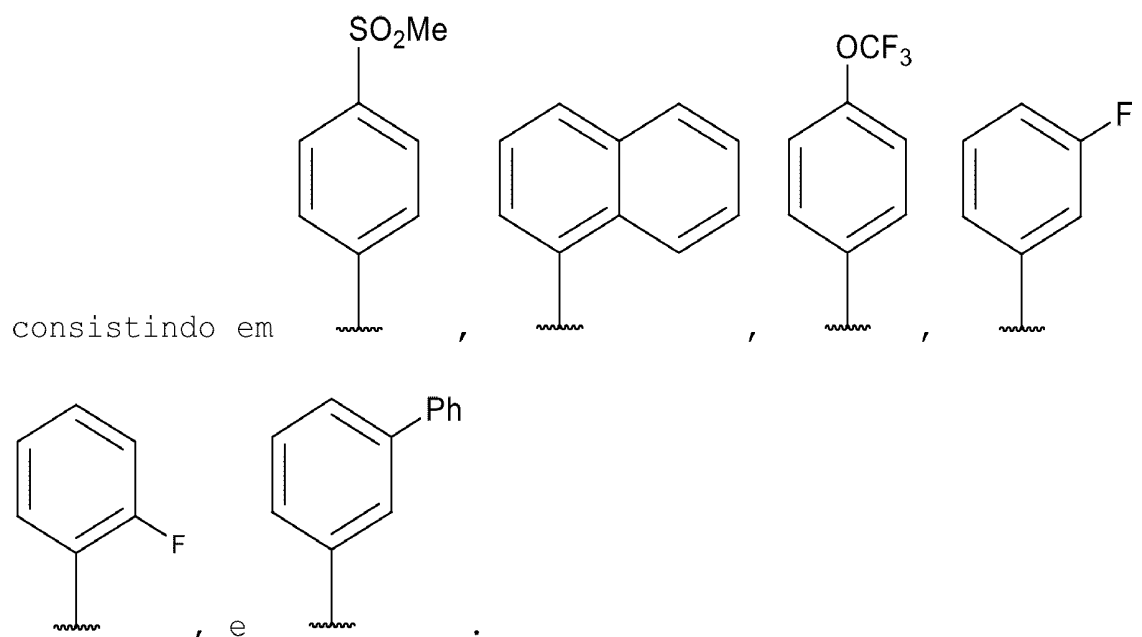
R⁵ é selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_{1-C₆} alquil, C_{1-C₆} alcóxi, C_{1-C₆} haloalquil, C_{1-C₆} haloalcóxi).

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 43, **caracterizado** pelo fato de que A₃ é opcionalmente substituído por C₆₋₁₀ aril.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que A₃ é fenil.

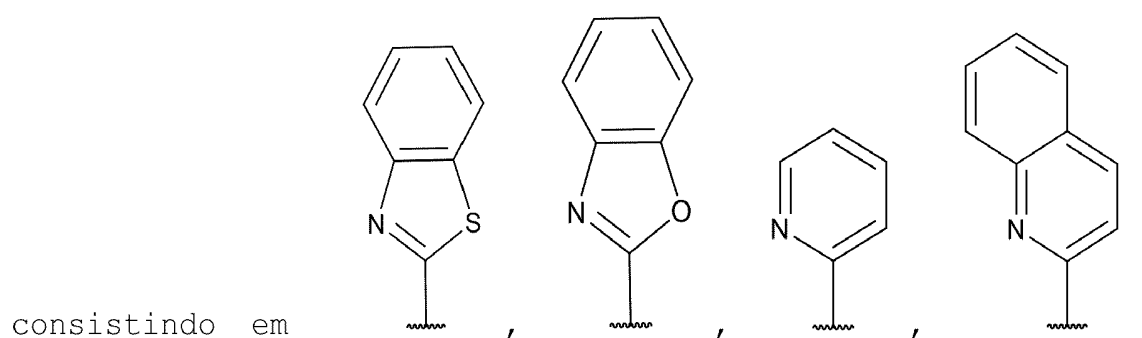
47. Composto, de acordo com a reivindicação 45,

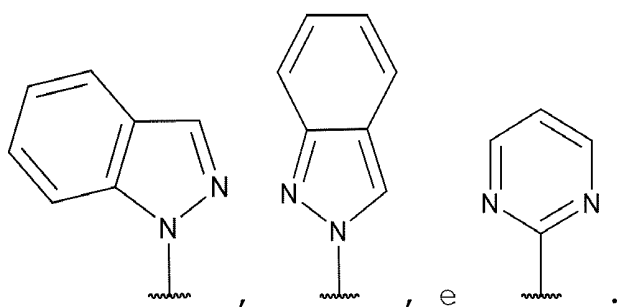
caracterizado pelo fato de que A₃ é selecionado do grupo



48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 43, **caracterizado** pelo fato de que A₃ é um heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que A₃ é selecionado do grupo





50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é uma ligação simples.

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é $-\text{S}-$.

53. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é fenil.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 ou de 7 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente

substituído, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, e $-NHC(S)-$.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído, e $-C\equiv C-$.

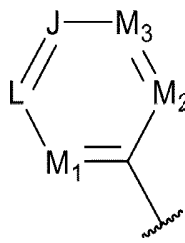
56. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 49, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, e C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído.

57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 56, **caracterizado** pelo fato de que A_4 é uma ligação simples.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 43, **caracterizado** pelo fato de que A_2 é uma ligação simples, A_4 é uma ligação simples, e A_3 é um C_{6-10} aril opcionalmente substituído ou um heteroaril de 5 a 10

membros opcionalmente substituído.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado** pelo fato de que A_3 tem a estrutura:



, em que

J , L , M_1 , M_2 , e M_3 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N ; e

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em $-H$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclílico (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que cada um de J , L , M_1 , M_2 , e M_3 é $C(R^4)$.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é independentemente selecionado de

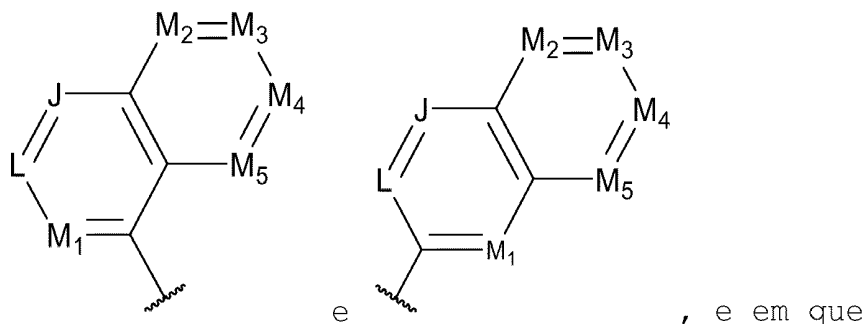
$-H$ e halo.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que M_1 é $C(R^4)$; R^4 é halo e cada um

de J, L, M², e M₃ são CH.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que L é C(R⁴); R⁴ é halo e cada um de J, M₁, M₂, e M₃ são CH.

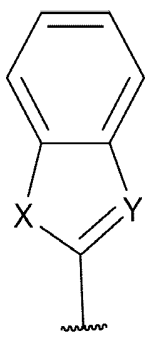
64. Composto, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado** pelo fato de que A₃ tem uma estrutura selecionada do grupo consistindo em:



J, L, M₁, M₂, M₃, M₄, e M₅ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N; e

cada R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ carbociclílico (opcionalmente substituído por halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ haloalcóxi), halo, hidróxi, e C₁₋₆ alcóxi.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado** pelo fato de que A₃ tem a estrutura:



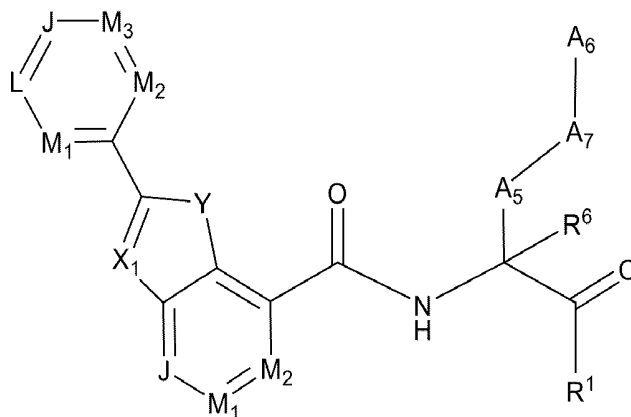
, em que

X é selecionado do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N;

Y é selecionado de O e S; e

R^4 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi.

66. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura de fórmula **I-o**:



I-o

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é selecionado do grupo consistindo em NR^5 , O, S, e SO_2 ;

X_1 é selecionado do grupo consistindo em $C(R^4)$ e N;

J, L, M₁, M₂, e M₃ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C(R⁴) e N;

A₅ é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 3 a10 membros opcionalmente substituído, C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, e ligação simples;

A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, C₂₋₈ alquenil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, -O C₂₋₆ alquenil opcionalmente substituído, -OSO₂CF₃, e qualquer cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural;

A₇ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5-10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3-10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente

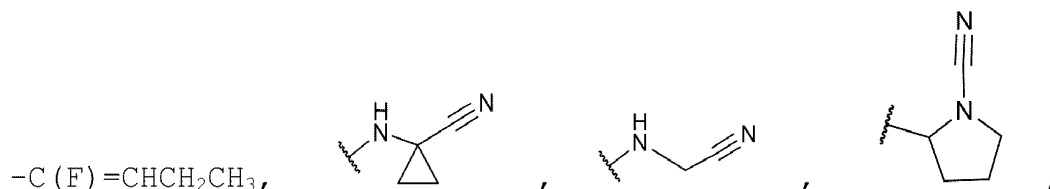
substituído, C_{1-8} alquil opcionalmente substituído, $-S-$, $S(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, e ligação simples;

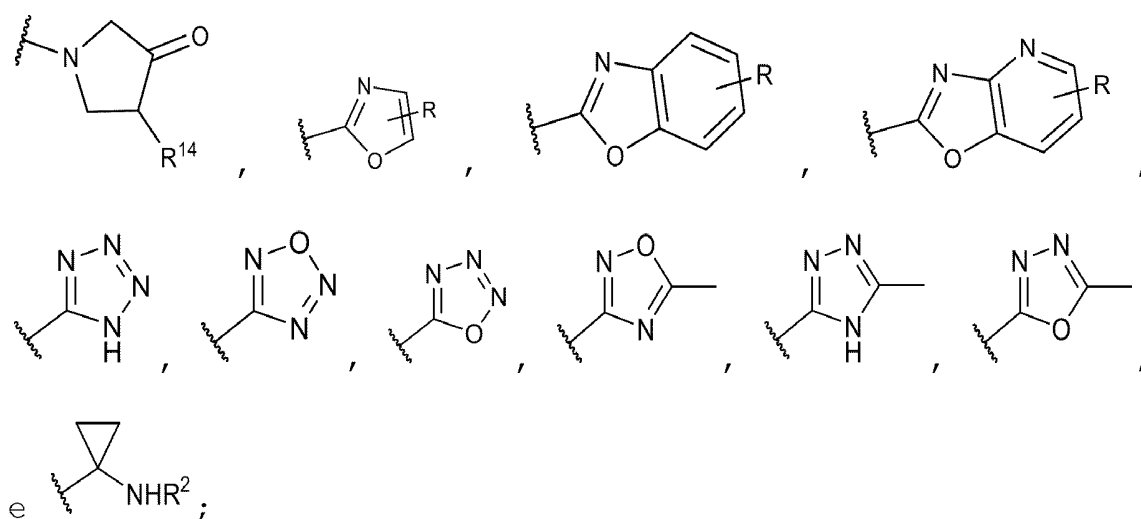
quando A_5 e A_7 forem ligação simples, A_6 é diretamente ligado ao carbono ao qual R^6 está ligado;

R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em $-H$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, e C_1-C_6 haloalcóxi), halo, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em $-H$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} carbociclil (opcionalmente substituído por halo, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 haloalcóxi).

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H , C_{1-4} haloalquil, $-COOH$, $-CH_2NO_2$, $-C(=O)NOR$, $-CONR^2R^3$, $-CH(CH_3)=CH_2$, $-CH(CF_3)NR^2R^3$,





R^{14} é halo;

cada R , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados de -
H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{1-8} alcoxialquil
opcionalmente substituído, polietilenoglicol de 2 a 5 membros
opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclílico opcionalmente
substituído, heterociclílico de 5 a 10 membros opcionalmente
substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10}
aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5
a 10 membros opcionalmente substituído;

R^6 é independentemente selecionado de -H e C_{1-4} alquil
opcionalmente substituído; e cada n é independentemente
selecionado de modo que seja um número inteiro de 0 a 3.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que J , L , M_1 , M_2 , e M_3 são cada um
independentemente selecionados do grupo consistindo em CH e
N.

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A₅, A₇ e A₆ é substituído por ¹⁸F.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos opcionalmente substituídos de A₅, A₇ e A₆ é substituído por C₁-C₆ alquil contendo um ou mais ¹¹C.

70. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A₆ é fenil.

71. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A₆ é selecionado do grupo consistindo em C₆₋₁₀ aril opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclil de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, C₃₋₁₀ carbociclil opcionalmente substituído, C₁₋₈ alquil opcionalmente substituído, -O-C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído, e -O-C₂₋₆ alquenil opcionalmente substituído.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo

fato de que A_7 é $-\text{CH}_2-$.

73. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é O.

74. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é S.

76. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é ligação simples.

77. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é C_{6-10} aril opcionalmente substituído.

78. Composto, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que A_7 é fenil.

79. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 78, **caracterizado** pelo fato de que A_5 é $-\text{CH}_2-$.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo

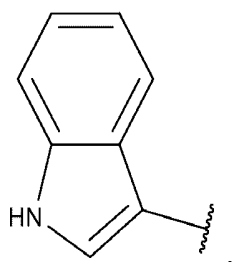
fato de que A_5 é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; A_7 é uma ligação simples; e A_6 é selecionado do grupo consistindo em C_1 - C_4 alquil, fenil opcionalmente substituído, heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

81. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que A_6 é fenil opcionalmente substituído.

82. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que A_6 é fenil não substituído.

83. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que A_6 é fenil opcionalmente substituído por um ou mais C_1 - C_4 alquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, e C_1 - C_6 alcóxi.

84. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que A_6 tem a estrutura:



85. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 67, **caracterizado** pelo fato de que A_5 é uma ligação simples, A_7 é uma ligação simples; e A_6 é C_1 - C_5 alquil.

86. Composto, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que A_6 é selecionado do grupo consistindo em etil, n-propil, isopropil, isobutil, 2,2-dimetilpropil, e 1,2-dimetilpropil.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 86, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é $CONR^2R^3$.

88. Composto, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é -H e R^3 é C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído.

89. Composto, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é -H e R^3 é selecionado do grupo consistindo em -H, C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por C-amido, e C_3 - C_6 cicloalquil.

90. Composto, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é selecionado de etil ou ciclopropil.

91. Composto, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é metil substituído por C-amido.

92. Composto, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é -H.

93. Composto, de acordo com a reivindicação 87,

caracterizado pelo fato de que R^3 é C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído.

94. Composto, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é benzil.

95. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 39 e de 42 a 94, **caracterizado** pelo fato de que R^6 é -H e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído.

96. Composto, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que R^6 é C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído.

97. Composto, de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado** pelo fato de que R^6 é metil.

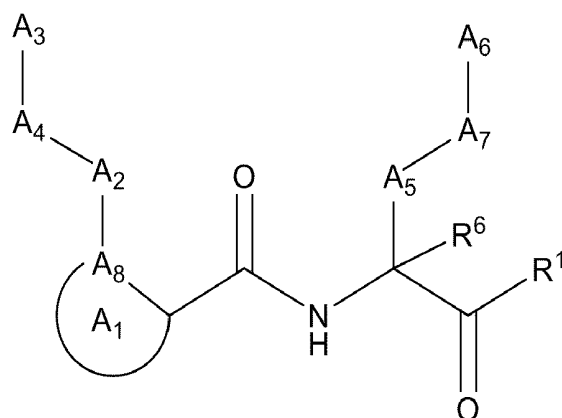
98. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que A_1 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; heterociclil de 5 membros opcionalmente substituído por um ou mais C_{1-4} alquil, C_{3-7} carbociclil, halo, hidróxi, C_1 - C_6 alcóxi; heteroaril de 5 ou 8 membros opcionalmente substituído; e C_{3-10} carbociclil opcionalmente substituído.

99. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que A_1 é selecionado do grupo consistindo em heterociclil de 5 membros

opcionalmente substituído por um ou mais C₁₋₄ alquil, C₃₋₇ carbociclil, halo, hidróxi, C₁₋₆ alcóxi e heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

100. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que A₁ é heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

101. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de ter a estrutura da fórmula **I-p**:



I-p

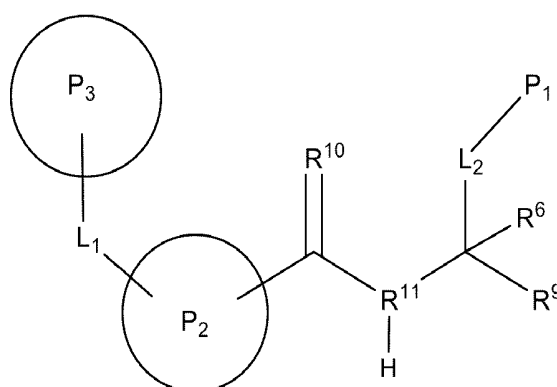
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

102. Composto **caracterizado** pelo fato de ter a estrutura selecionada do grupo consistindo em: compostos 1 a 90, composto 93, composto 94, compostos 96 a 195, compostos 197 a 235, compostos 238 a 273, compostos 276 a 281, compostos 283 a 299, compostos 303 a 306, composto 308, composto 309, compostos 313 a 363, composto 365, compostos 367 a 410,

compostos 413 a 424, compostos 428 a 445, composto 447, composto 448, compostos 454 a 532, composto 540, compostos 546 a 588, compostos 591 a 605, compostos 607 a 611, compostos 613 a 630, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

103. Composto **caracterizado** pelo fato de ter a estrutura selecionada do grupo consistindo em: compostos 91, 92, 196, 274, 282, 307, 310 to 312, 364, 366, 411, 541, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

104. Composto **caracterizado** pelo fato de possuir a estrutura da fórmula II:



II

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

P₂ é um grupamento cíclico opcionalmente substituído com um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P₂ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos

um grupamento do bolso P2 da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly190, Phe233, Gly253, His254 e Ala255;

L_1 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P_3 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionada por L_1 e tem um tamanho e configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly189, Gly190, Ser191; Thr236, e Gly253;

R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly190 da calpaína 9;

R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9;

L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso $P1$ da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly95, Lys188, Gly189 e Ser242;

R^9 é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gln91, Cys97 e His254; e

R^6 é selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

105. Composto, de acordo com a reivindicação 104, **caracterizado** pelo fato de que:

R^9 é $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$;

R^{12} é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{12} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9;

R^{13} é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{13} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína

9 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln91 e amida da cadeia principal da Cys97; e

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

106. Composto, de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado** pelo fato de que R^{12} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{12} está de 2,6 a 3,2 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9.

107. Composto, de acordo com a reivindicação 106, **caracterizado** pelo fato de que R^{12} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{12} está de 2,6 a 3,0 Å ou menos do, imidazol da His254 da calpaína 9.

108. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 105 a 107, **caracterizado** pelo fato de que R^{13} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{13} está de 2,6 a 3,5 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo-se tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

109. Composto, de acordo com a reivindicação 108, **caracterizado** pelo fato de que R^{13} é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{13} está de 2,6 a 3,2 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo-se tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

110. Composto, de acordo com a reivindicação 104, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 3,6 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gln91, Cys97, e His254.

111. Composto, de acordo com a reivindicação 110, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, após ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de R^9 está de 2,6 a 3,6 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo-se tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

112. Composto, de acordo com a reivindicação 111, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à

calpaína 9, pelo menos um átomo de R⁹ está de 2,9 a 3,2 Å dos grupamentos da calpaína 9 incluindo-se tanto a carboxamida da cadeia lateral da Gln91 quanto a amida da cadeia principal da Cys97.

113. Composto, de acordo com a reivindicação 104, **caracterizado** pelo fato de que um átomo de carbono em R⁹ em seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys97.

114. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

115. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 104 a 114, **caracterizado** pelo fato de que P₂ é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

116. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 104 a 115, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 3,6 Å ou menos da, carbonila da Gly253 da calpaína 9.

117. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 104 a 116, **caracterizado** pelo fato de que:

P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₂

forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly208, Ser 251, Gly271, His272, e Ala273;

P₃ é posicionado por L₁ e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₃ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly207, Gly208, Ser209; Ile254, e Gly271;

R¹⁰ é posicionado por P₂ de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹⁰ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly208 da calpaína 1;

R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly271 da calpaína 1;

P₁ é posicionado por L₂ e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P₁ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly113, Ser206, Gly207, e Met260; e

R⁹ é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115, e His272.

118. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 104 a 117, **caracterizado** pelo fato de que:

P₂ tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P₂ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly198, Ser241, Gly261, His262, e Ala263;

P₃ é posicionado por L₁ e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P₃ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly197, Gly198, Ala199; Ile244, e Gly261;

R¹⁰ é posicionado por P₂ de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R¹⁰ forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly198 da calpaína 2;

R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de

modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2;

P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly103, Ser196, Gly197, e Ser250; e

R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105, e His262.

119. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 118, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,6 a 3,6 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

120. Composto, de acordo com a reivindicação 119, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 3,3 Å do oxigênio

da carbonila da Gly190.

121. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 120, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,8 a 4,8 Å de um átomo de carbono na Phe233.

122. Composto, de acordo com a reivindicação 121, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 3,3 Å de um átomo de carbono na Phe233.

123. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 122, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,6 a 3,7 Å do oxigênio da carbonila da Gly253.

124. Composto, de acordo com a reivindicação 123, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 3,3 Å do oxigênio da carbonila da Gly253.

125. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 124, **caracterizado** pelo fato de que P_2

tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 2,9 a 4,8 Å do nitrogênio da Ala255.

126. Composto, de acordo com a reivindicação 125, **caracterizado** pelo fato de que P_2 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_2 está de 3,2 a 4,0 Å do nitrogênio da Ala255.

127. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 126, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,1 a 4,3 Å do C-alfa da Gly189.

128. Composto, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do C-alfa da Gly189.

129. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 128, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,0 a 4,3 Å do oxigênio da carbonila de Gly190.

130. Composto, de acordo com a reivindicação 129, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do oxigênio da carbonila da Gly190.

131. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 130, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,8 Å do nitrogênio da Ser191.

132. Composto, de acordo com a reivindicação 131, **caracterizado** pelo fato de que P_3 tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_3 está de 3,2 a 4,0 Å do nitrogênio da Ser191.

133. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 132, **caracterizado** pelo fato de que R^{10} é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} está de 2,6 a 3,5 Å da amida da Gly190 da calpaína 9.

134. Composto, de acordo com a reivindicação 133, **caracterizado** pelo fato de que R^{10} é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{10} está de

2,9 a 3,3 Å da amida da Gly190 da calpaína 9.

135. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 134, **caracterizado** pelo fato de que R^{11} é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} está de 2,6 a 3,6 Å ou menos da carbonila da Gly253 da calpaína 9.

136. Composto, de acordo com a reivindicação 135, **caracterizado** pelo fato de que R^{11} é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 9, R^{11} está de 2,9 a 3,3 Å ou menos da carbonila da Gly253 da calpaína 9.

137. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 136, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,4 Å do oxigênio da carbonila da Gly95.

138. Composto, de acordo com a reivindicação 137, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,0 Å do oxigênio da carbonila da Gly95.

139. Composto, de acordo com qualquer uma das

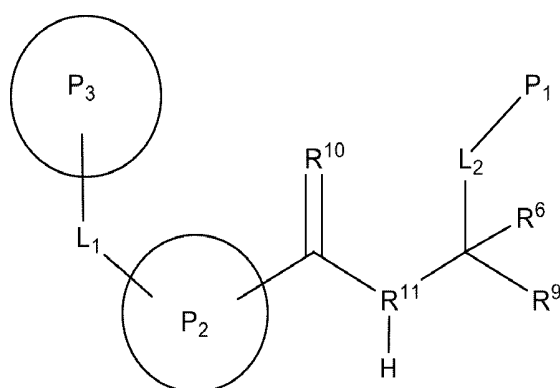
reivindicações de 65 a 138, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,7 Å do carbono da carbonila da Lys188.

140. Composto, de acordo com a reivindicação 139, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 2,6 a 4,0 Å do carbono da carbonila da Lys188.

141. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 65 a 140, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,0 a 4,1 Å do C-alfa da Gly189.

142. Composto, de acordo com a reivindicação 141, **caracterizado** pelo fato de que P_1 é posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 9, pelo menos um átomo de P_1 está de 3,2 a 4,1 Å do C-alfa da Gly189.

143. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura da fórmula II:



II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

P_2 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído tendo um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P_2 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_2 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly208, Ser 251, Gly271, His272, e Ala273;

L_1 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P_3 é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionada por L_1 e tem um tamanho e configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P_3 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P_3 da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gly207, Gly208, Ser209;

Ile254, e Gly271;

R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly208 da calpaína 1;

R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly271 da calpaína 1;

L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 9 selecionado do grupo consistindo em Gly113, Ser206, Gly207, e Met260;

R^9 é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115, e

His272; e

R^6 é selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

144. Composto, de acordo com a reivindicação 143, **caracterizado** pelo fato de que:

R^9 é $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$;

R^{12} é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{12} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His272 da calpaína 1;

R^{13} é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R^{13} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln109 e amida da cadeia principal da Cys115; e

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

145. Composto, de acordo com a reivindicação 143, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à

calpaína 1, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 1 selecionado do grupo consistindo em Gln109, Cys115, e His272.

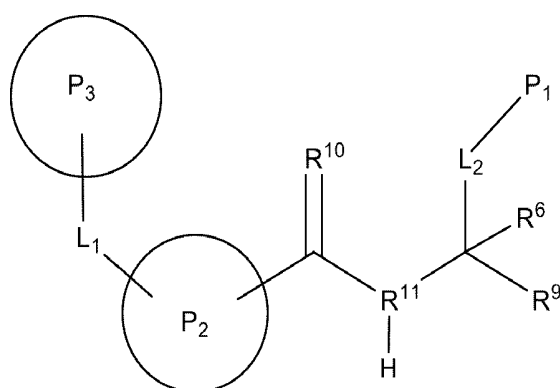
146. Composto, de acordo com a reivindicação 145, **caracterizado** pelo fato de que um átomo de carbono em R⁹ no seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys115.

147. Composto, de acordo com a reivindicação 146, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

148. Composto, de acordo com a reivindicação 143 ou 147, **caracterizado** pelo fato de que P₂ é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

149. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 143 a 148, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 1, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos da, carbonila da Gly271 da calpaína 1.

150. Composto com a estrutura da fórmula II:



II

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

P₂ é um grupamento cíclico opcionalmente substituído com um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P₂ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P2 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly198, Ser241, Gly261, His262, e Ala263;

L₁ é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P₃ é um grupamento cíclico opcionalmente substituído posicionada por L₁ e tem um tamanho e configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P₃ forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P3 da calpaína 2

selecionado do grupo consistindo em Gly197, Gly198, Ala199, Ile244, e Gly261;

R^{10} é oxo e é posicionado por P_2 de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{10} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, amida da Gly198 da calpaína 2;

R^{11} é nitrogênio e é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{11} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2;

L_2 é uma ligação ou um grupamento consistindo em 1 a 25 átomos selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio, hidrogênio, e enxofre;

P_1 é um grupamento posicionado por L_2 e tem um tamanho e uma configuração tais que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de P_1 forma uma interação não polar com, e está a 5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento do bolso P1 da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gly103, Ser196, Gly197, e Ser250;

R^9 é um grupamento posicionado pelo carbono ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R^9 forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína

2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105, e His262; e

R^6 é selecionado de -H e C_{1-4} alquil opcionalmente substituído.

151. Composto, de acordo com a reivindicação 150, **caracterizado** pelo fato de que:

R^9 é $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$;

R^{12} é oxo e está posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{12} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos do, imidazol da His262 da calpaína 2;

R^{13} é oxo e é posicionado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R^{13} forma uma interação polar com, e está a 4 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em carboxamida da cadeia lateral da Gln99 e amida da cadeia principal da Cys105; e

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de -H, C_{1-4} alquil opcionalmente substituído, C_{3-7} carbociclil opcionalmente substituído, heterociclil de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, C_{6-10} aril opcionalmente substituído, C_{6-10} aril(C_1-C_6)alquil opcionalmente substituído, e heteroaril de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

152. Composto, de acordo com a reivindicação 150, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é posicionado pelo carbono

ao qual está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, pelo menos um átomo de R⁹ forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos de, pelo menos um grupamento da calpaína 2 selecionado do grupo consistindo em Gln99, Cys105, e His262.

153. Composto, de acordo com a reivindicação 150, **caracterizado** pelo fato de que um átomo de carbono em R⁹ no seu ponto de ligação forma uma ligação covalente com Cys195.

154. Composto, de acordo com a reivindicação 116, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento da ligação covalente está entre 1,7 e 1,9 Å.

155. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 150 a 154, **caracterizado** pelo fato de que P₂ é um heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído.

156. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 150 a 155, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é posicionado pelos carbonos aos quais está ligado de modo que, com a ligação do composto à calpaína 2, R¹¹ forma uma interação polar com, e está a 3,5 Å ou menos da, carbonila da Gly261 da calpaína 2.

157. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações

de 1 a 156 e um excipiente farmacologicamente aceitável.

158. Método de tratamento de doença fibrótica, ou um estado de doença ou condição secundários da mesma, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar-se a um indivíduo com necessidade do mesmo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 159.

159. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que a doença é selecionada do grupo consistindo em fibrose do fígado, fibrose renal, fibrose pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose intersticial, escleroderma sistêmico, degeneração macular, fibrose pancreática, fibrose do baço, fibrose cardíaca, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose endomiocárdica, fibrose retroperitoneal, fibrose massiva progressiva, fibrose nefrogênica sistêmica, complicações fibróticas de cirurgias, vasculopatia crônica do aloenxerto e/ou rejeição crônica em órgãos transplantados, fibrose associada a lesão por isquemia-reperfusão, fibrose por injeção, cirrose, doença pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dor pós-vasectomia, e artrite reumatoide.

160. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento diminui o nível de expressão e/ou a atividade de uma calpaína.

161. Método, de acordo com a reivindicação 160, **caracterizado** pelo fato de que a calpaína é CAPN1, CAPN2 ou CAPN9.

162. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento inibe a diferenciação de miofibroblastos ou trata uma doença associada à diferenciação de miofibroblastos.

163. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento inibe a Transição de Fibroblasto para Miofibroblasto (FMT).

164. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento inibe a Transição Epitélio-Mesenquimal ou a Transição Endotélio-Mesenquimal.

165. Método, de acordo com a reivindicação 164, **caracterizado** pelo fato de que a diferenciação de miofibroblastos é uma diferenciação de miofibroblastos mediada por TGF β .

166. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que a doença fibrótica é um câncer.

167. Método, de acordo com a reivindicação 166, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer de origem epitelial.

168. Método, de acordo com a reivindicação 167, **caracterizado** pelo fato de que o câncer de origem epitelial é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, câncer gastrointestinal, câncer de lábio, câncer de boca, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de fígado, cérebro, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer cervical, câncer de pulmão, câncer de pele, câncer de próstata, e carcinoma de células renais.

169. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que a doença fibrótica é síndrome da pele rígida (SKS).

170. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o da Fórmula I.

171. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é um mamífero.

172. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é um humano.

173. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que a via de administração é selecionada do grupo consistindo em: enteral, intravenosa, oral, intra-articular, intramuscular, subcutânea,

intraperitoneal, epidural, transdérmica, e transmucosa.

174. Método, de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que a administração é intravenosa.

175. Método de inibição da diferenciação de miofibroblastos, **caracterizado** pelo fato de que compreende colocar em contato uma célula com um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 156.

176. Método, de acordo com a reivindicação 175, **caracterizado** pelo fato de que a célula está em um tecido fibrótico.

177. Método, de acordo com a reivindicação 175, **caracterizado** pelo fato de que a célula está em um tecido canceroso.

178. Método, de acordo com a reivindicação 175, **caracterizado** pelo fato de que a célula está em um tecido com alta sinalização de TGF β .

179. Método para inibir calpaína, **caracterizado** pelo fato de colocar em contato um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 156 com uma enzima CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9 que se encontra dentro de um indivíduo.

180. Método de ligação competitiva com calpastatina (CAST), **caracterizado** pelo fato de que compreende colocar em

contato um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 156 com enzimas CAPN1, CAPN2, e/ou CAPN9 que se encontram dentro de um indivíduo.

Resumo da Patente de Invenção para: **"MODULADORES DE CALPAÍNA
E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS"**

São descritas aqui composições moduladoras de calpaína de molécula pequena, composições farmacêuticas, o uso e preparação das mesmas.