República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0610737-0 A2**

BRPI0610737A2

(22) Data de Depósito: 31/05/2006
(43) Data da Publicação: 20/07/2010
(RPI 2063)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/454
A61K 38/05
A61K 38/06
A61P 31/14

(54) Título: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO USANDO AS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 02/06/2005 US 60/686,945

(73) Titular(es): SCHERING CORPORATION

(72) Inventor(es): ANASTASIA PAVLOVSKY, BRUCE A. MALCOLM, PRUDENCE K. BRADLEY, WING-KEE PHILIP CHO, ZHIHUI QIU

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006021003 de 31/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/130628de 07/12/2006

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo pelo menos um composto de Fórmulas 1 - XXVI, inclusas e pelo menos um tensoativo. Veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem também ser incluídos nas formulações. As formulações da presente invenção são adaptadas para uso em dosagens unitárias simples.

PI0610737-0

PET: 020080619144

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO USANDO AS MESMAS"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às formulações farmacêuticas que são úteis para tratamento de uma ampla variedade de doenças ou distúrbios associados com o vírus da hepatite C ("HCV") por inibição da HCV protease (por exemplo HCV NS3/NS4a serina protease), e/ou doenças ou distúrbios associados com a atividade de catepsina e inibição da atividade de catepsina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

HCV foi envolvido em cirrose do fígado e na indução de carcinoma hepatocelular. O prognóstico para pacientes sofrendo de Infecção de HCV é atualmente ruim. Infecção de HCV é mais difícil de tratar do que outras formas de hepatite devido à deficiência de imunidade ou remissão associada com infecção de HCV. Os dados atuais indicam uma taxa de sobrevivência menor do que 50% em quatro anos após o diagnóstico de cirrose. Os pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular ressecável localizado têm uma taxa de sobrevivência de cinco anos de 10-30%, enquanto aqueles com carcinoma hepatocelular não ressecável localizado têm uma taxa de sobrevivência de cinco anos de menos do que 1%.

Terapias atuais para hepatite C incluem interferona-α ($INF_{\square}$) e terapia de combinação com ribavirina e interferona. Veja, por exemplo, Beremguer e outros. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2): 98-112. Estas terapias sofrem de uma taxa de resposta sustentada baixa e efeitos colaterais freqüentes. Veja, por exemplo, Hoofnagle e outros. (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Atualmente, nenhuma vacina está disponível para infecção por HCV.

Vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA de filamento único de sentido (+) que tem sido envolvido como o maior agente causador em hepatite não A, não B (NANBH), particularmente em NANBH associada ao sangue (BB-NANBH) (veja, Publicação de Pedido de Patente Internacional

Nº WO 89/04669 e Publicação de Pedido de Patente Européia Nº EP 381 216). NANBH deve ser diferenciada de outros tipos de doença hepática induzida por vírus, tal como vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite delta (HDV), citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV), bem como de outras formas de doença hepática tal como alcoolismo e cirrose biliar primária.

Recentemente, uma HCV protease necessária para processamento de polipeptídeo e replicação viral foi identificada, clonada e expressa; (veja, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nº 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos contém, do terminal amino ao terminal carbóxi, uma proteína de nucleocapsídeo (C), proteínas de invólucro (E1 e E2) e diversas proteínas não-estruturais (NS1, 2, 3, 4a, 5a e 5b). NS3 é uma proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por aproximadamente 1893 nucleotídeos do genoma de HCV, e tem dois domínios distintos: (a) um domínio de serina protease consistindo em aproximadamente 200 dos aminoácidos de terminal N; e (b) um domínio de ATPase dependente de RNA no terminal C da proteína. A NS3 protease é considerada um membro da família de quimiotripsina por causa das similaridades na seqüência da proteína, estrutura tridimensional total e mecanismo de catálise. Outras enzimas similares à quimiotripsina são elastase, fator Xa, trombina, tripsina, plasmina, uroquinase, tPA e PSA. A HCV NS3 serina protease é responsável pela proteólise do polipeptídeo (poliproteína) nas junções NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a e NS5a/NS5b e é desse modo responsável pela geração de quatro proteínas virais durante a replicação viral. Isto tornou a HCV NS3 serina protease um alvo atrativo para quimioterapia antiviral.

Foi determinado que a proteína NS4a, um polipeptídeo de aproximadamente 6 kda, é um co-fator para a atividade de serina protease de NS3. A autoclivagem da junção NS3/NS4a pela NS3/NS4a serina protease ocorre intramolecularmente (isto é, *cis*) ao mesmo tempo que os outros sítios de clivagem são processados intermolecularmente (isto é, *trans*).

A análise dos sítios de clivagem naturais para HCV protease revelou a presença de cisteína em P1 e serina em P1' e que estes resíduos

são estritamente conservados nas junções NS4a/NS4b, NS4b/NS5a e NS5a/NS5b. A junção NS3/NS4a contém uma treonina em P1 e uma serina em P1'. A substituição Cys→Thr em NS3/NS4a é postulada ser responsável pela exigência de processamento de *cis* em vez de *trans* nesta junção. Veja, por exemplo, Pizzi e outros. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91:888-892, Failla e outros. (1996) Folding & Design 1:35-42. O sítio de clivagem de NS3/NS4a é também mais tolerante à mutagênese do que os outros sítios. Veja, por exemplo, Kollykhalov e outros. (1994) J. Virol. 68:7525-7533. Foi também descoberto que resíduos acídicos na região a montante do sítio de clivagem são requeridos para clivagem eficiente. Veja, por exemplo, Komoda e outros. (1994) J. Virol. 68:7351-7357.

Inibidores de HCV protease que foram reportados incluem antioxidantes (veja, Publicação de Pedido de Patente Internacional Nº WO 98/14181), certos peptídeos e análogos de peptídeo (veja, Publicação de Pedido de Patente Internacional Nº WO 98/17679, Landro e outros. (1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella e outros. (1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinàs-Brunet e outro. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718), inibidores com base no polipeptídeo eglin c de 70 aminoácidos (Martin e outros. (1998) Biochem. 37:11459-11468), afinidade de inibidores selecionados de inibidor de tripsina secretória pancreática humana (hPSTI-C3) e repertórios de minicorpo (MBip) (Dimasi e outros. (1997) J. Virol. 71:7461-7469), cV_HE2 (um fragmento de anticorpo de domínio variável "camelizado") (Martin e outros.(1997) Protein Eng. 10:607-614), e α1-anti-quimiotripsina (ACT) (Elzouki e outros.) (1997) J. Hepat. 27:42-28). Uma ribozima destinada a seletivamente destruir o RNA de vírus da hepatite C foi recentemente descoberta (veja, *BioWorld Today* 9(217): 4 (10 de Novembro de 1998)).

A referência é também feita às Publicações de PCT, Nº WO 98/17679, publicada em 30 de Abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, publicada em 28 de Maio de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); e WO 99/07734, publicada em 18 de Fevereiro de 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

Pedidos de patente dos Estados Unidos de pendência e copen-

dência, Nº de Série 60/194.607, depositado em 5 de Abril de 2000, e Nº de Série 60/198.204, depositado em 19 de Abril de 2000, Nº de Série 60/220.110, depositado em 21 de Julho de 2000, Nº de Série 60/220.109, depositado em 21 de Julho de 2000, Nº de Série 60/220.107, depositado em 21 de Julho de 2000, Nº de Série 60/254.869, depositado em 12 de Dezembro de 2000, Nº de Série 60/220.101, depositado em 21 de Julho de 2000, Nº de Série 60/568.721 depositado em 6 de Maio de 2004, e WO 2003/062265, descrevem vários tipos de peptídeos e/ou outros compostos como inibidores de NS-3 serina protease do vírus da hepatite C.

Existe uma necessidade de novos tratamentos e terapias para infecção por HCV para tratar ou prevenir ou melhorar um ou mais sintomas de hepatite C, métodos para modular a atividade de serina proteases, particularmente a HCV NS3/NS4a serina protease, e métodos de modular o processamento do polipeptídeo de HCV empregando-se os compostos fornecidos aqui.

Outro aspecto da presente invenção é direcionado a inibição da atividade de catepsina. Catepsinas (Cats) pertencem à superfamília de papaína de cisteína proteases lisossômicas. Catepsinas estão envolvidas na proteólise normal e renovação de tecidos e proteínas alvos bem como na iniciação de cascatas proteolíticas por ativação de pró-enzima e na participação na expressão da molécula MHC classe II. Baldwin (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) Immunol. Lett., 43:189-193.

Entretanto, expressão de catepsina aberrante foi também envolvida em vários estados de doença humanos sérios. Catepsinas foram mostradas ser abundantemente expressas em células de câncer, incluindo células de câncer de mama, pulmão, próstata, glioblastoma e cabeça/pescoço, (Kos e outros. (1998) Oncol. Rep., 5:1349-1361; Yan e outros. (1998) Biol. Chem., 379:113-123; Mort e outros. (1997) Int. J Biochem. Cell Biol., 29: 715-720; Friedrick e outros. (1999) Eur. J câncer, 35:138-144) e são associadas com resultados de tratamento ruim de pacientes com câncer de mama, câncer de pulmão, tumor cerebral e câncer de cabeça/pescoço. Kos e outros, supra. Adicionalmente, a expressão aberrante de catepsina é evidente

em diversos estados de doença inflamatórios, incluindo artrite reumatóide e osteoartrite. Keyszer (1995) Artrite Rheum., 38:976-984.

Os mecanismos moleculares de atividade de catepsina não são completamente entendidos. Recentemente, foi mostrado que a expressão forçada de catepsina B salvou as células de morte apoptótica induzida por privação de soro (Shibata e outros. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., 251: 199-203) e que o tratamento de células com oligonucleotídeos anti-sentido de catepsina B induziu apoptose. Isahara e outros (1999) Neuroscience, 91:233-249. Estes relatos sugerem um papel antiapoptótico para as catepsinas que é contrário aos relatos anteriores de que catepsinas são mediadores de apoptose. Roberts e outros (1997) Gastroenterology, 113: 1714-1726; Jones e outros. (1998) Am. J Physiol., 275: G723-730.

Catepsina K é um membro da família de enzimas que são parte da superfamília de papaína de cisteína proteases. Catepsinas B, H, L, N e S foram descritas na literatura. Recentemente, polipeptídeo de catepsina K e o cDNA que codifica tal polipeptídeo foram descritos em Patente dos Estados Unidos Nº 5.501.969 (denominada catepsina O aqui). Catepsina K foi recentemente expressa, purificada, e caracterizada. Bossard, M. J., e outros., (1996) *J Biol. Chem* . 271, 12517-12524; Drake, F. H., e outros., (1996) *J. Biol. Chem* . 271, 12511-12516; Bromme, D., e outros., (1996) *J. Biol. Chem* . 271, 2126-2132.

Catepsina K foi variadamente denotada como catepsina O, catepsina X ou catepsina O2 na literatura. A designação catepsina K é considerada ser a mais apropriada (nome designado por Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry e Molecular Biology).

Catepsinas da superfamília de papaína de cisteína proteases funcionam nos processos fisiológicos normais de degradação de proteína em animais, incluindo seres humanos, por exemplo, na degradação de tecido conectivo. Entretanto, níveis elevados destas enzimas no corpo podem resultar em condições patológicas levando à doença. Desse modo, catepsinas foram implicadas em vários estados de doença, incluindo porém não limitados a, infecções por *pneumocystis carinii*, *trypsanoma cruzi*, *trypsano-*

ma brucei brucei, e *Crithidia fusiculata*; bem como em malária por esquistosomíase, metástase de tumor, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia, e similares. Veja Publicação Internacional Número WO 94/04172, publicada em 3 de Março de 1994, e referências citadas aqui. Veja também Pedido de Patente Européia EP 0 603 873 A1, e referências citadas aqui. Duas cisteína proteases bacterianas de *P. gingivallis,* chamadas *gingipains*, foram implicadas na patogênese de gengivite. Potempa, J., e outro. (1994) *Perspectives in Drug Discovery e Design,* 2, 445-458.

Catepsina K é acreditada desempenhar um papel causativo em doenças de perda de cartilagem ou óssea excessiva. Osso é composto de uma matriz de proteína na qual cristais em forma de fuso ou placa de hidroxiapatita são incorporados. Colágeno tipo I representa a maior proteína estrutural do osso compreendendo aproximadamente 90% da proteína estrutural. Os 10% restantes de matriz são compostos de várias proteínas não colágenas, incluindo osteocalcina, proteoglicanos, osteopontina, osteonectina, trombospondina, fibronectina, e sialoproteína óssea. Osso esqueletal sofre remodelagem em focos distintos durante toda vida. Estes focos, ou unidades de remodelagem, sofrem um ciclo consistindo em uma fase de reabsorção óssea seguida por uma fase de substituição óssea. Reabsorção óssea é realizada por osteoclastos, que são células multinucleares de linhagem hematopoiética. Em diversos estados de doença, tais como osteoporose e doença de Paget, o equilíbrio normal entre a formação e reabsorção óssea é rompido, e há uma perda de rede de osso em cada ciclo. Ultimamente, isto resulta em enfraquecimento do osso e pode resultar em risco de fratura aumentado com trauma mínimo.

A expressão seletiva abundante de catepsina K em osteoclastos fortemente sugere que esta enzima é essencial para a reabsorção óssea. Desse modo, a inibição seletiva de catepsina K pode fornecer um tratamento eficaz para doenças de perda de osso excessiva, incluindo, porém não limitada a, osteoporose, doenças gengivais tais como gengivite e periodontite, doença de Paget, hipercalcemia de malignidade, e doença óssea metabólica. Níveis de catepsina K foram também demonstrados ser elevados em

condroclastos de sinóvia osteoartrítica. Desse modo, a inibição seletiva de catepsina K pode também ser útil para tratamento de doenças de degradação de matriz ou cartilagem excessiva, incluindo, porém não limitada a, osteoartrite e artrite reumatóide. Células neoplásicas metastáticas também tipicamente expressam níveis elevados de enzimas proteolíticas que degradam a matriz circundante. Desse modo, a inibição seletiva de catepsina K pode também ser útil para tratamento de certas doenças neoplásicas.

Existem relatos na literatura da expressão de Catepsina B e antígeno L e que a atividade é associada com progressão de câncer colorretal precoce. Troy e outros, (2004) Eur J Cancer, 40(10):1610-6. As descobertas sugerem que cisteína proteases desempenham um papel importante em progressão de câncer colorretal.

Catepsina L foi mostrada ser uma proteína importante que media a malignidade de gliomas e foi sugerida que sua inibição pode diminuir sua invasão e resultar em apoptose de célula de tumor aumentada por redução do limiar apoptótico. Levicar e outros., (2003) Cancer Gene Ther., 10(2): 141-51.

Katunama e outros, (2002) Arch Biochem Biophys., 397(2):305-11 relata sobre efeitos anti-hipercalcêmicos e antimetastáticos de CLIK-148 *in vivo*, que é um inibidor específico de catepsina L. Esta referência também relata que tratamento por CLIK-148 reduziu metástase óssea distante para o fêmur e tíbia de tumores de melanoma A375 implantados no ventrículo esquerdo do coração.

Rousselet e outros, (2004) Cancer Res., 64(1): 146-51 relata que fragmento variável de cadeia única anticatepsina L (ScFv) pode ser usado para inibir o fenótipo tumorigênico e metastático de melanoma humano, dependendo da secreção de procatepsina L, e o uso possível de ScFv anticatepsina L como uma ferramenta molecular em um método celular terapêutico.

Colella e outros, (2003) Biotech Histochem., 78(2):101-8 relata que as cisteína proteinases catepsina L e B participam na capacidade invasiva da linhagem celular de câncer de próstata PC3, e no potencial de em-

pregar inibidores de cisteína protease tais como cistatinas como agentes antimetastáticos.

Krueger e outros, (2001) Cancer Gene Ther., 8(7):522-8 relata que em linhagem celular de osteosarcoma humano MNNG/HOS, catepsina L influencia a malignidade celular por promoção de migração e degradação de membrana basal.

Frohlich e outros, (2204) Arch Dermatol Res., 295(10):411-21 relata que catepsinas B e L estão envolvidas em invasão de células de carcinoma de célula basal (BCC).

Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série Não Ainda Designado, entitulado "Compounds for Inhibiting Cathepsin Activity", depositado em 20 de Abril de 2005, descreve vários tipos de peptídeos e/ou outros compostos como inibidores de catepsina.

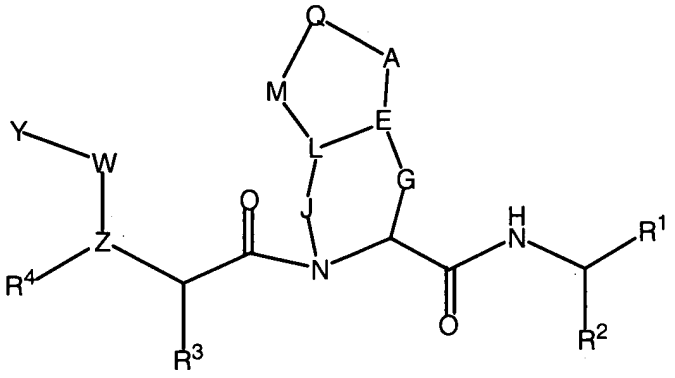
Catepsinas portanto são alvos atrativos para a descoberta de novos quimioterapêuticos e métodos de tratamento eficazes contra uma variedade de doenças. Existe uma necessidade para compostos e formulações associadas úteis na inibição da atividade de catepsina e no tratamento destes distúrbios.

Existe uma necessidade para formulações farmacêuticas incluindo inibidores de HCV protease ou catepsina que têm boa dissolução para facilitar a absorção do inibidor.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece formulações farmacêuticas compreendendo (i) pelo menos um tensoativo e (ii) pelo menos um composto de Fórmulas I-XXVI.

Em uma modalidade, o composto é um composto de Fórmula estrutural I



Fórmula I

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que:

Y é selecionado do grupo consistindo nas seguintes porções: alquila, alquilarila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicional e opcionalmente substituído com X^{12};

X^{12} é hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que os referidos alquila, alcóxi, e arila possam ser adicionalmente opcionalmente substituído com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é COR^5 ou $B(OR)_2$, em que R^5 é H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, ou COR^7 em que R^7 é H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}, ou NR^9R^{10}, em que R^6, R^8, R^9 e R^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCH(OH)RCH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COO\ R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$,

$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COO\ R^{11}$,
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})\ CONR^{12}R^{13}$,
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})\ CONHCH(R^{4'})COO\ R^{11}$,
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})\ CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$,
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COO\ R^{11}$ e
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})$
$CONR^{12}R^{13}$, em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R' são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquil-arila, alquil-heteroarila, aril-alquila e heteroaralquila;

Z é selecionado de O, N, CH ou CR;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é selecionado de C=O, C=S, C(=N-CN), ou SO_2;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, ou SO_2; e quando Q está ausente, M pode estar presente ou ausente; quando Q e M estão ausentes, A é diretamente ligado a L;

A é O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR, S, SO_2 ou uma ligação;

E é CH, N, CR, ou uma ligação dupla voltada para A, L ou G;

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; e quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado ao átomo de carbono na Fórmula I quando G é ligado a;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$, SO_2, NH, NR ou O; e quando J está ausente, G está presente e E é diretamente ligado a N mostrado na Fórmula I quando ligado a J;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, CR, O, S ou NR; e quando L está ausente, então M pode estar presente ou ausente; e se M está presente com L estando ausente, então M é direta e independentemente ligado a E, e J é diretamente e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, NR, S, SO_2, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

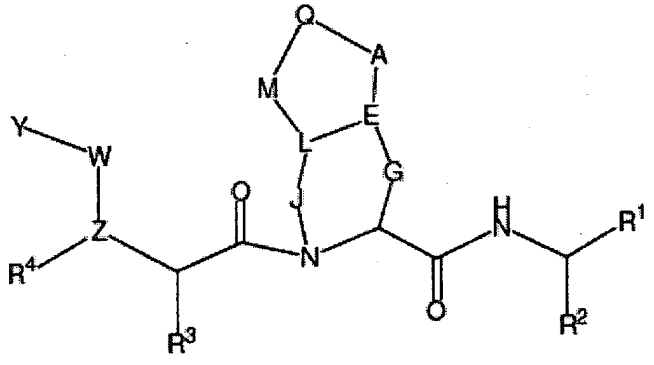
p é um número de 0 a 6; e

R, R', R^2, R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H; C_1-C_{10} alquila; C_2-C_{10} alquenila; C_3-C_8 cicloalquila; C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio; (cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquil-arila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcional, química e adequadamente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se a substituição opcional e quimicamente adequada com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato;

também em que a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros ou de seis membros com a condição de que quando a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, ou quando a estrutura de anel bicíclico na Fórmula I compreendendo N, C, G, E, L, J, N, A, Q, e M representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, então a referida estrutura de anel cíclico de cinco membros não tenha um grupo carbonila como parte do anel cíclico.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula II:



ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

Z é O, NH ou $NR^{12;}$

X é porção de alquilsulfonila, heterociclilsulfonila, heterociclilalquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilcarbonila, heterociclilcarbonila, heterociclilalquilcarbonila, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, alcoxicarbonila, heterocicliloxicarbonila, ariloxicarbonila, heteroariloxicarbonila, alquiaminocarbonila, heterociclilaminocarbonila, arilaminocarbonila, ou heteroarilaminocarbonila, com a condição de que X possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com R^{12} ou R^{13};

X^1 é H; C_1-C_4 alquila de cadeia linear; C_1-C_4 alquila ramificada ou ; CH_2-arila (substituída ou não-substituída);

R^{12} é porção de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que R^{12} possa ser adicional e opcionalmente substituído com R^{13}.

R^{13} é porção de hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que alquila, alcóxi, e arila possam ser adicionalmente opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de R^{13}.

P1a, P1b, P2, P3, P4, P5, e P6 são independentemente:

H; C_1-C_{10} alquila de cadeia linear ou ramificada; C_2-C_{10} alquenila de cadeia linear ou ramificada;

C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterocíclico; (cicloalquil)alquila ou (heterociclil)alquila, em que a referida cicloalquila é preparada de 3 a 8 átomos de carbono, e zero a 6 átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de 1 a 6 átomos de carbono;

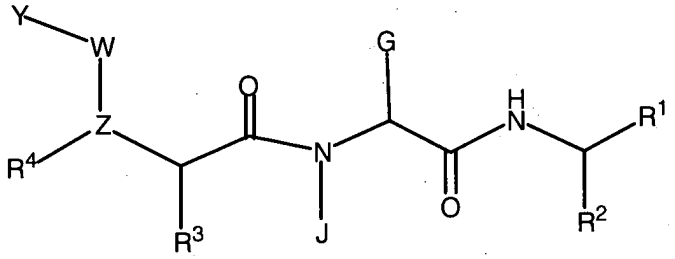
arila, heteroarila, arilalquila, ou heteroarilalquila, em que a referida alquila é de 1 a 6 átomos de carbono;

em que as referidas porções de alquila, alquenila, cicloalquila, heterociclila; (cicloalquil)alquila e (heterociclil)alquila podem ser opcionalmente substituí-

das com R^{13}, e também em que os referidos P1a e P1b podem opcionalmente ser unidos um ao outro para formar um anel espirocíclico ou espiroeterocíclico, com o referido anel espirocíclico ou espiroeterocíclico contendo zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e podem ser adicional e opcionalmente substituídos com R^{13}; e

P1' é H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclil-alquila, arila, aril-alquila, heteroarila, ou heteroaril-alquila; com a condição de que o referido P1' possa ser adicional e opcionalmente substituído com R^{13}.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula III



Fórmula III

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

G, J e Y podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo nas porções: H, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é selecionado do grupo consistindo em porção de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicional e opcionalmente substituído com X^{12};

X^{12} é hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que os referidos

alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é COR^5 ou B(OR)2, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6 e COR^7 em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}, e NR^9R^{10}, em que R^6, R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, $CH(R^{1'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$,and$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})$ $CONR^{12}R^{13}$, em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R' podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de um grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquil-arila, alquil-heteroarila, aril-alquila e heteroaralquila;

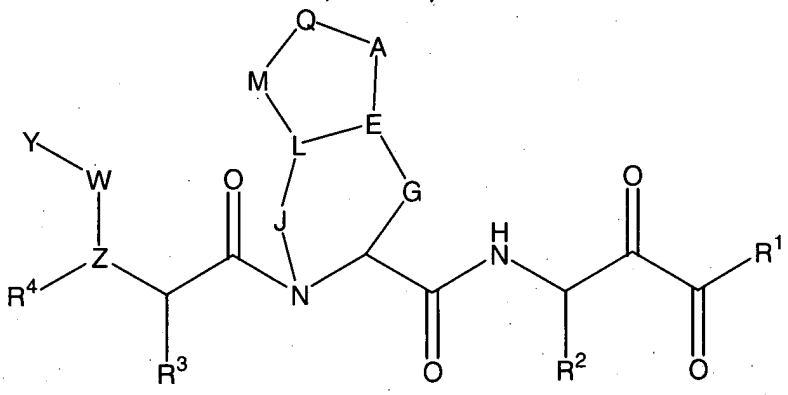
Z é selecionado de O, N, ou CH;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é selecionado de C=O, C=S, ou SO2; e

R, R', R^2, R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H; C1-C10 alquila; C2-C10 alquenila; C3-C8 cicloalquila; C3-C8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro; átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo (com os referidos átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo enumerados de zero a seis); (cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquil-arila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se a substituição opcional e quimicamente adequada com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamida, sulfóxido, sulfona, sulfoniluréia, hidrazida, e hidroxamato.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula IV



Fórmula IV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

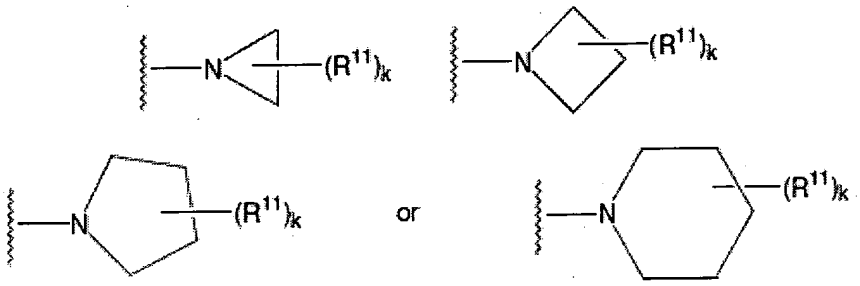
Y é selecionado do grupo consistindo nas seguintes porções: alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicional e opcionalmente substituído com X^{12};

X^{12} é hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxila, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído,

arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que os referidos alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é selecionado das seguintes estruturas:



em que k é um número de 0 a 5, que pode ser igual ou diferente, R^{11} denota substituintes opcionais, com cada dos referidos substituintes sendo independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, hidróxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxila, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, e nitro, com a condição de que R^{11} (quando $R^{11} \neq H$) possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

Z é selecionado de O, N, CH ou CR;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é selecionado de C=O, C=S, C(=N-CN), ou $S(O_2)$;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, N(R), S, ou $S(O_2)$; e quando Q está ausente, M pode estar presente ou ausente; quando Q e M estão ausentes, A é diretamente ligado a L;

A é O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), S, $S(O_2)$ ou uma ligação;

E é CH, N, CR, ou uma ligação dupla voltada para A, L ou G;

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; e quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado ao átomo de carbono na Fórmula I quando G é ligado a;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$, $S(O_2)$, NH, N(R) ou O; e quando J está ausente, G está presente e E é diretamente ligado a N mostrado na Fórmula I quando ligado a J;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, C(R), O, S ou N(R); e quando L está ausente, então M pode estar presente ou ausente; e se M está presente com L estando ausente, então M é direta e independentemente ligado a E, e J é direta e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

p é um número de 0 a 6; e

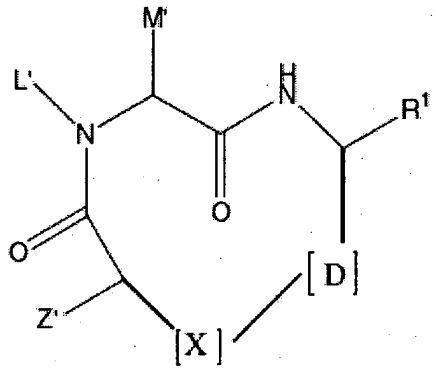
R, R', R^2, R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H; C_1-C_{10} alquila; C_2-C_{10} alquenila; C_3-C_8 cicloalquila; C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquilarila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se a substituição com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato;

também em que a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros ou estrutura de anel cíclico de seis membros com a condição de que quando a referida unidade N-C-G-E-L-J-N re-

presentar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, ou quando a bi-estrutura de anel cíclico na Fórmula I compreendendo N, C, G, E, L, J, N, A, Q, e M representar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, então a referida estrutura de anel cíclico de cinco membros não tenha um grupo carbonila como parte do referido anel cíclico de cinco membros.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula V



Fórmula V

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster do referido composto em que:

(1) R^1 é $-C(O)R^5$ ou $-B(OR)_2$;

(2) R^5 é H, -OH, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, C_3F_7, $-CF_2R^6$, $-R^6$, $-C(O)R^7$ ou $NR^7SO_2R^8$;

(3) R^7 é H, -OH, $-OR^8$, ou $-CHR^9R^{10}$;

(4) R^6, R^8, R^9 e R^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H: alquila, alquenila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, R^{14}, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})(R')$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)R^{11}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ $C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})R'$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)OR^{11}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)CH(R^{3'})NR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)OR^{11}$,

$H(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)OR^{11}$, e $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)NR^{12}R^{13}$;

em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12} e R^{13} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, halogênio, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, alquinila, alquil-arila, alquil-heteroarila, heterocicloalquila, aril-alquila e heteroaralquila;

ou

R^{12} e R^{13} são ligados um ao outro em que a combinação é cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

R^{14} está presente ou não, e se presente é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquil-arila, alila, alquil-heteroarila, alcóxi, aril-alquila, alquenila, alquinila e heteroaralquila;

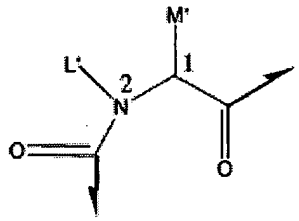
(5) R e R' estão presentes ou não, e se presentes podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, OH, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, alquilamino, arilamino, amino, amido, ariltioamino, arilcarbonilamino, arilaminocarbóxi, alquilaminocarbóxi, heteroalquila, alquenila, alquinila, (aril)alquila, heteroarilalquila, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila, arila, heteroarila, (alquil)arila, alquilheteroarila, alquil-heteroarila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono;

(6) L' é H, OH, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila;

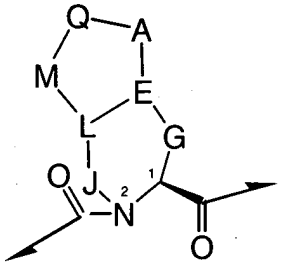
(7) M' é H, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, arilalquila, heterociclila ou uma cadeia lateral de aminoácido;

ou L' e M' são ligados um ao outro para formar uma estrutura de anel em

que a porção de Fórmula estrutural 1 representada por



é representada pela Fórmula estrutural 2:



Fórmula 2

em que na Fórmula 2:

E está presente ou ausente e se presente é C, CH, N ou C(R);

J está presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) ou O; quando J está ausente e G está presente, L é diretamente ligado ao átomo de nitrogênio marcado como posição 2;

p é um número de 0 a 6;

L está presente ou ausente, e quando L está presente, L é C(H) ou C(R); quando L está ausente, M está presente ou ausente; se M está presente com L estando ausente, então M é direta e independentemente ligado a E, e J é direta e independentemente ligado a E;

G está presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ ou $(CRR')_p$; quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado ao átomo de carbono marcado como posição 1;

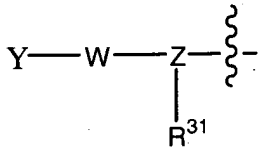
Q está presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é NR, PR, (CR=CR), $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, O, NR, S, SO, ou SO_2; quando Q está ausente, M é (i) ou diretamente ligado a A ou (ii) um substituinte independente em L, o referido substituinte independente sendo selecionado de -OR, -CH(R)(R'), $S(O)_{0\text{-}2}R$ ou –NRR' ou (iii) ausente; quando ambos Q e M estão ausentes, A é ou diretamente ligado a L, ou A é um substituinte

independente em E, o referido substituinte independente sendo selecionado de -OR, -CH(R)(R'), $S(O)_{0-2}R$ ou –NRR' ou A está ausente;

A está presente ou ausente e se presente A é O, O(R), $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), NRR', S, $S(O_2)$, -OR, CH(R)(R') ou NRR'; ou A é ligado a M para formar uma ponte alicíclica, alifática ou heteroalicíclica;

M está presente ou ausente, e quando M está presente, M é halogênio, O, OR, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$; ou M é ligado a A para formar uma ponte alicíclica, alifática ou heteroalicíclica;

(8) Z' é representado pela Fórmula estrutural 3:



Fórmula 3

em que na Fórmula 3, Y é selecionado do grupo consistindo em: H, arila, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, heteroalquil-heteroarila, heteroalquil-heterocicloalquila, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, e Y é não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou dois substituintes que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^{11} é não-substituído ou opcionalmente substituído com uma ou mais das porções de X^{12} que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^{12} é hidróxi, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alquilcarbonila, arilcarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroarilcarbonila, sulfoniluréia, cicloalquilsulfonamido, heteroaril-cicloalquilsulfonamido, heteroaril-sulfonamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio,

ciano, ou nitro, e os referidos alquila, alcóxi, e arila são não-substituído ou opcionalmente independentemente substituídos com uma ou mais porções que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila;

Z é O, N, C(H) ou C(R);

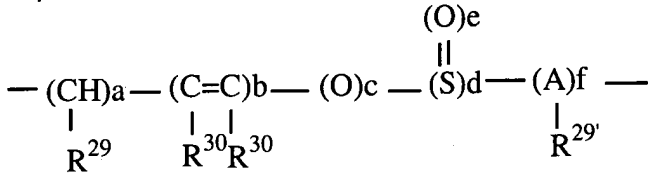
R^{31} é H, hidroxila, arila, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, arilheteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, heteroalquil-heteroarila, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino ou heterocicloalquilamino, e R^{31} é não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou dois substituintes que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^{13} ou X^{14};

X^{13} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^{13} é não-substituído ou opcionalmente substituído com uma ou mais das porções de X^{14} que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^{14} é hidróxi, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alquilcarbonila, arilcarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroarilcarbonila, cicloalquilsulfonamido, heteroaril-cicloalquilsulfonamido, heteroarilsulfonamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, e os referidos alquila, alcóxi, e arila são não-substituídos ou opcionalmente independentemente substituídos com uma ou mais porções que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é C(=O), C(=S), C(=N-CN), ou $S(O_2)$;

(9) X é representada pela Fórmula estrutural 4:



Fórmula 4

em que na Fórmula 4, a é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9;

b, c, d, e e f são 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

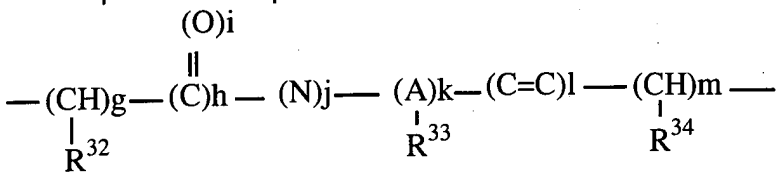
A é C, N, S ou O;

R^{29} e $R^{29'}$ estão independentemente presentes ou ausentes e se presentes podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, halo, alquila, arila, cicloalquila, cicloalquilamino, cicloalquilaminocarbonila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquil)$_2$, carboxila, C(O)O-alquila, heteroarila, aralquila, alquilarila, aralquenila, heteroaralquila, alquilheteroarila, heteroaralquenila, hidroxialquila, ariloxi, aralcóxi, acila, aroíla, nitro, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquenila, heterociclila, heterociclonila, Y_1Y_2N-alquila-, Y_1Y_2NC(O)- e $Y_1Y_2NSO_2$-, em que Y_1 e Y_2 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, e aralquila; ou

R^{29} e $R^{29'}$ são ligados um ao outro de modo que a combinação é uma cadeia alifática ou heteroalifática de 0 a 6 carbonos;

R^{30} está presente ou ausente e se presente é um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, arila, heteroarila e cicloalquila;

(10) D é representada pela Fórmula estrutural 5:



Fórmula 5

em que na Fórmula 5, R^{32}, R^{33} e R^{34} estão presentes ou ausentes e se pre-

sentes são independentemente um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, halo, alquila, arila, cicloalquila, cicloalquilamino, espiroalquila, cicloalquilaminocarbonila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquil)$_2$, carboxila, –C(O)O-alquila, heteroarila, aralquila, alquilarila, aralquenila, heteroaralquila, alquilheteroarila, heteroaralquenila, hidroxialquila, arilóxi, aralcóxi, acila, aroíla, nitro, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquenila, heterociclila, heterociclonila, Y_1Y_2N-alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$- e $Y_1Y_2NSO_2$-, em que Y_1 e Y_2 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, e aralquila; ou

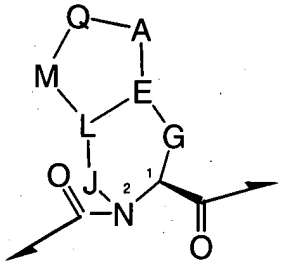
R^{32} e R^{34} são ligados um ao outro de modo que a combinação forma uma porção de um grupo cicloalquila;

g é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9;

h, i, j, k, l e m são 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

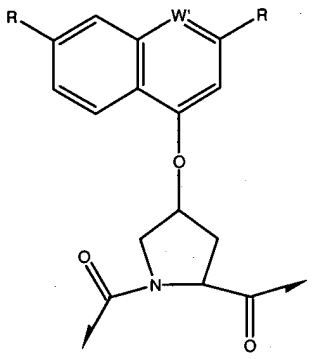
A é C, N, S ou O,

(11) contanto que quando a Fórmula estrutural 2:



Fórmula 2

for



e

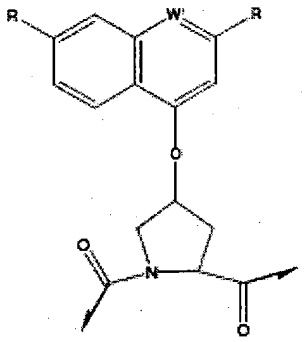
W' for CH ou N, igualmente as seguintes exclusões condicionais (i) e (ii) apliquem-se:

exclusão condicional (i): Z' não seja $-NH-R^{36}$, em que R^{36} é H, C_6 ou $_{10}$ arila, heteroarila, $-C(O)-R^{37}$, $-C(O)-OR^{37}$ ou $-C(O)-NHR^{37}$, em que R^{37} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

e

exclusão condicional (ii): R^1 não seja –C(O)OH, um sal farmaceuticamente aceitável de –C(O)OH, um éster de –C(O)OH ou $-C(O)NHR^{38}$ em que R^{38} é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{3-6} cicloalquila, $C_{6 \text{ a } 10}$ arila ou C_{7-16} aralquila.

Em outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula VI



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster do referido composto, em que:

Cap e P' são independentemente H, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclilóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arlylalquilóxi ou heterociclilamino, em que cada das referidas alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclilóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi ou heterociclilamino podem ser não-substituídos ou opcional e independentemente substituídos com um ou dois substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^1 e X^2;

X^1 é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila,

heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arilheteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^1 pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído com uma ou mais das porções de X^2 que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^2 é hidróxi, alquila, arila, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ceto, éster ou nitro, em que cada dos referidos alquila, alcóxi, e arila pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arilheteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquilheteroarila e heteroarilalquila;

W pode estar presente ou ausente, e quando W está presente W é C(=O), C(=S), C(=NH), C(=N-OH), C(=N-CN), S(O) ou $S(O_2)$;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é N(R), P(R), CR=CR', $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, O, S, S(O) ou $S(O_2)$; quando Q está ausente, M é (i) ou diretamente ligado a A ou (ii) M é um substituinte independente em L e A é um substituinte independente em E, com o referido substituinte independente sendo selecionado de –OR, -CH(R'), $S(O)_{0\text{-}2}R$ ou –NRR'; quando ambos Q e M estão ausentes, A é ou diretamente ligado a L, ou A é um substituinte independente em E, selecionado de –OR, CH(R)(R'), $\text{-}S(O)_{0\text{-}2}R$ ou –NRR';

A está presente ou ausente e se presente A é –O-, -O(R) CH_2-, $\text{-}(CHR)_p$-, $\text{-}(CHR\text{-}CHR')_p$-, $(CRR')_p$, N(R), NRR', S, ou $S(O_2)$, e quando Q está ausente, A é –OR, -CH(R)(R') ou –NRR'; e quando A está ausente, ou Q e E são conectados por uma ligação ou Q é um substituinte independente em M;

E está presente ou ausente e se presente E é CH, N, C(R);

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; quando G está ausente, J está presente e E é direta-

mente conectado ao átomo de carbono marcado como posição 1;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) ou O; quando J está ausente e G está presente, L é diretamente ligado ao átomo de nitrogênio marcado como posição 2;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, N, ou CR; quando L está ausente, M está presente ou ausente; se M está presente com L estando ausente, então M é direta e independentemente ligado a E, e J é direta e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

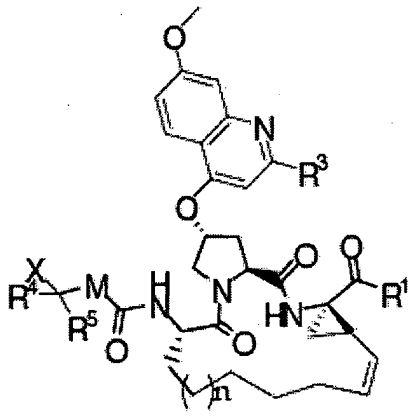
p é um número de 0 a 6;

R, R' e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterociclila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, ariltioamino, arilcarbonilamino, arilaminocarbóxi, alquilaminocarbóxi, heteroalquila, heteroalquenila, alquenila, alquinila, aril-alquila, heteroarilalquila, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila, arila, heteroarila, alquil-arila, alquilheteroarila, alquil-heteroarila e (heterociclil)alquila;

R e R' em (CRR') podem ser ligados um ao outro de modo que a combinação forma uma porção de cicloalquila ou heterociclila; e

R^1 é N(R) ou O.

Em outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula VII

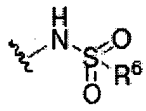


ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que,

M é O, N(H), ou CH_2;

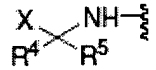
n é 0-4;

R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou

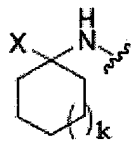

;

onde R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

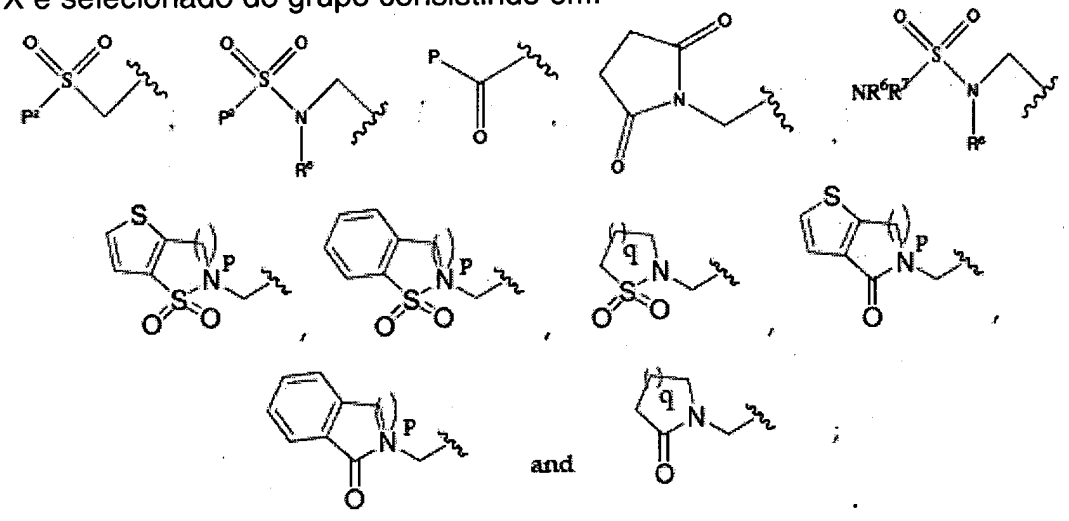

,

é representada por


,

onde k é 0 a 2;

X é selecionado do grupo consistindo em:



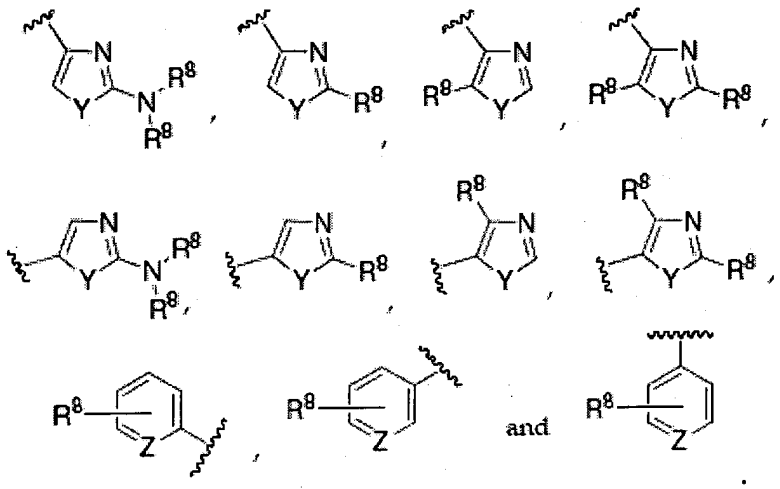
;

onde p é 1 a 2, q é 1-3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloal-

quila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

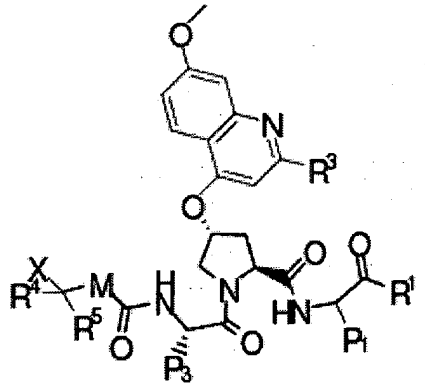
e

R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,



onde Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi.

Em outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula VIII:

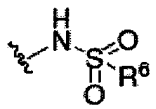


Fórmula VIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que,

M é O, N(H), ou CH_2;

R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou

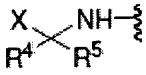


onde R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

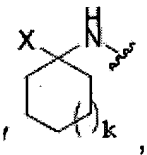
P_1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila haloalquila;

P_3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila e cicloalquila fundida com arila;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

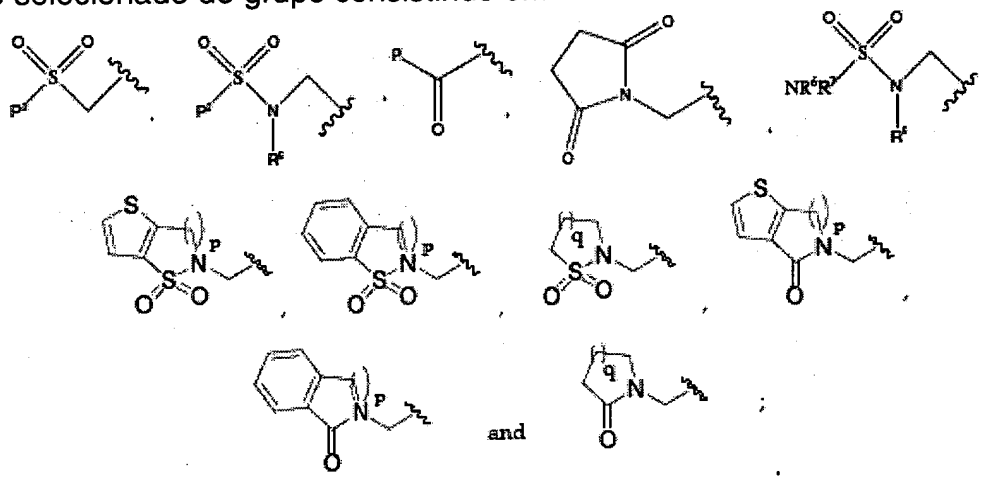


é representada por



onde k é 0 a 2;

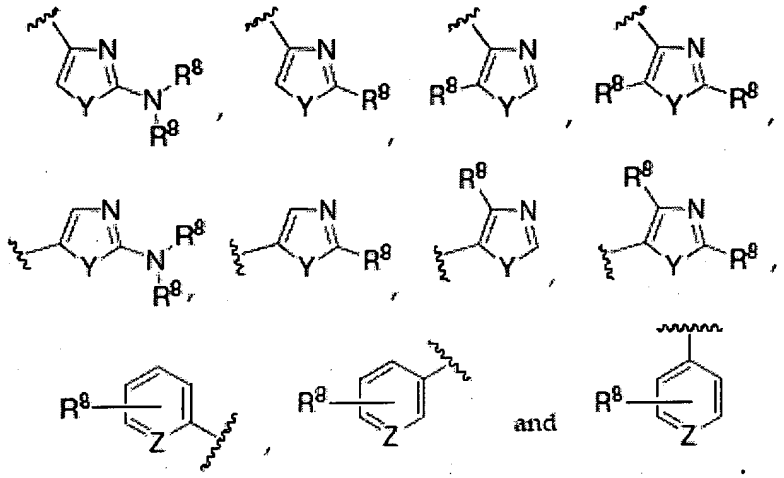
X é selecionado do grupo consistindo em:



onde p é 1 a 2, q é 1 a 3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloalquila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

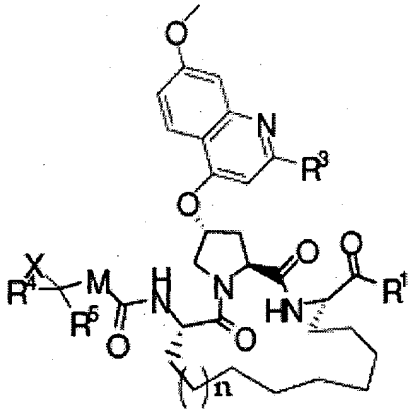
e

R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,



onde Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula IX:



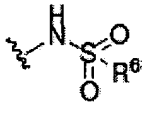
Fórmula IX

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que,

M é O, N(H), ou CH_2;

n é 0-4;

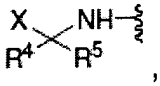
R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou



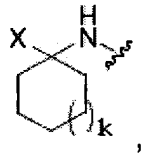
onde R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alqui-

nila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

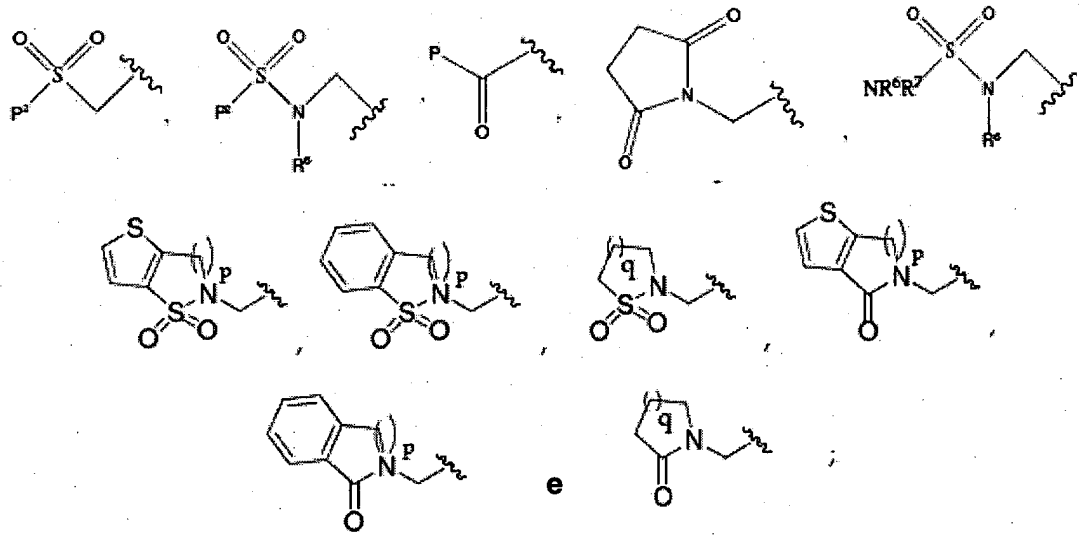


é representada por



onde k é 0 a 2;

X é selecionado do grupo consistindo em:



onde p é 1 a 2, q é 1 a 3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloalquila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

e

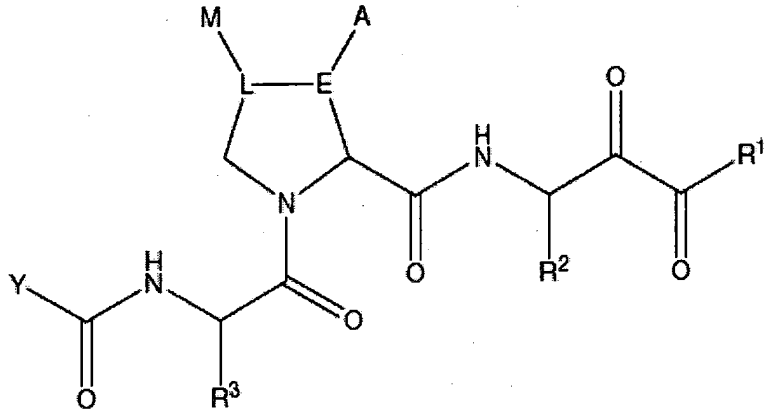
R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,

Copiar as fórmulas da página 30.

onde Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila,

heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi.

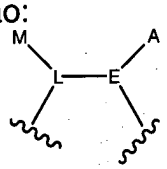
Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula X:



ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



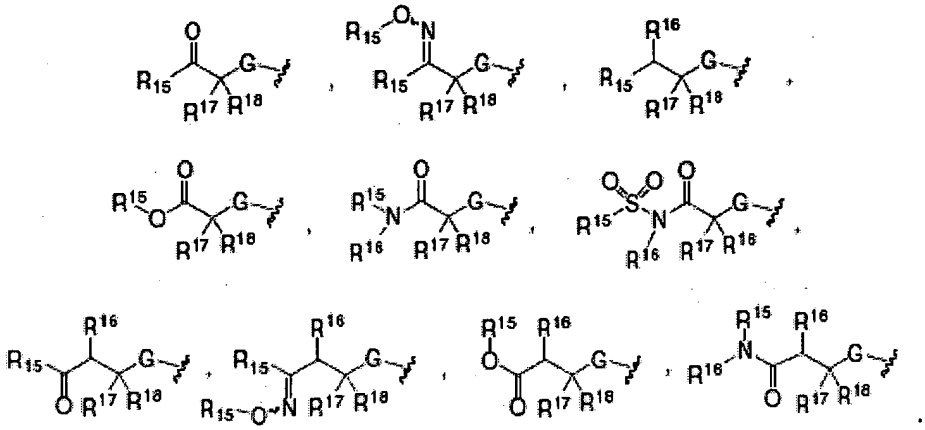
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

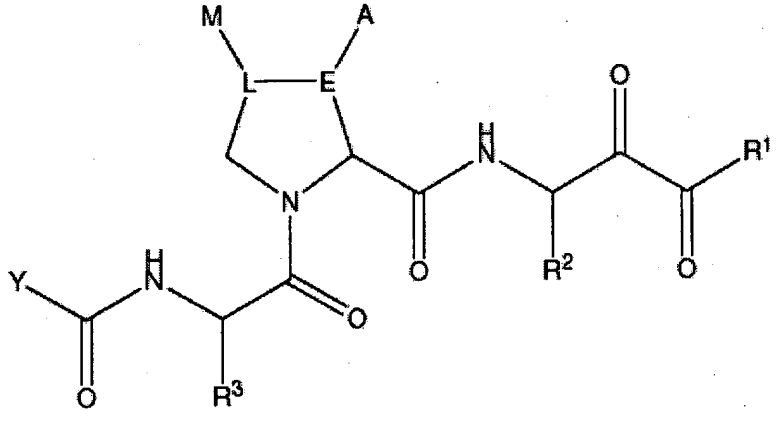
e Y é selecionado das seguintes porções:



em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17} e R^{18} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma estrutura de cicloalquila, heteroarila ou heterociclila de quatro a oito membros, e igual e independentemente R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula XI:

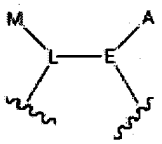


Fórmula XI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, NR^9R^{10}, SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



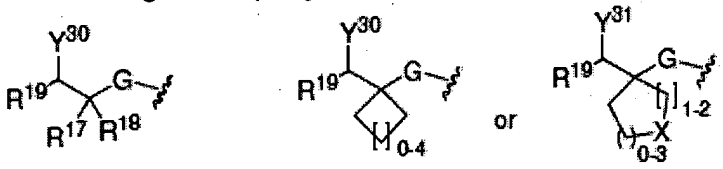
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

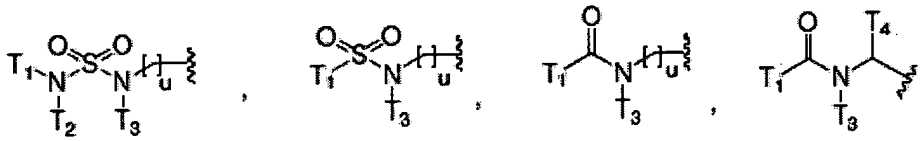
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

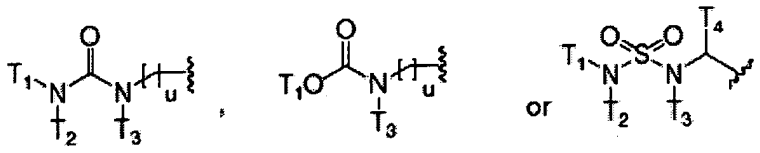
R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

Y é selecionado das seguintes porções:



em que Y^{30} e Y^{31} são selecionados de





onde u é um número de 0 a 6;

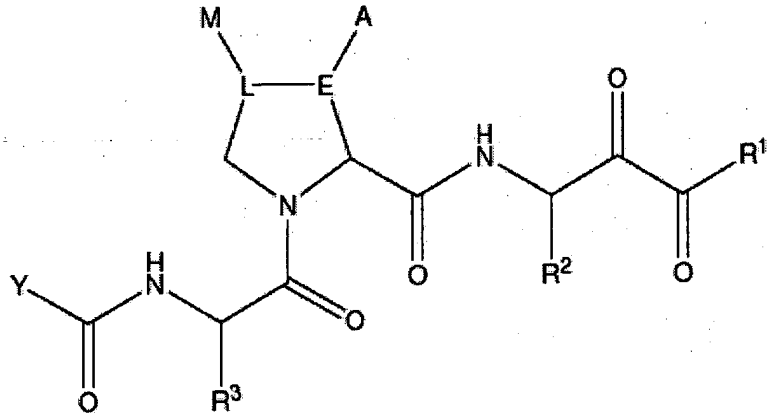
X é selecionado de O, NR^{15}, $NC(O)R^{16}$, S, S(O) e SO_2;

G é NH ou O; e

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, T_1, T_2, T_3 e T_4 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XII:



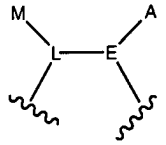
Fórmula XII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistin-

do em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



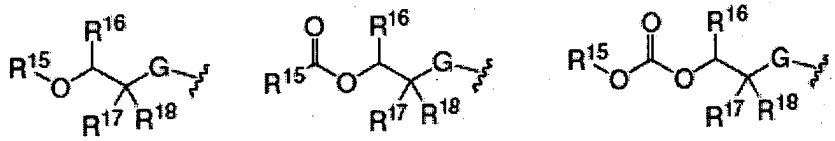
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

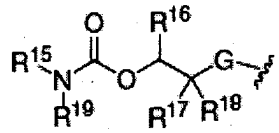
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:



e

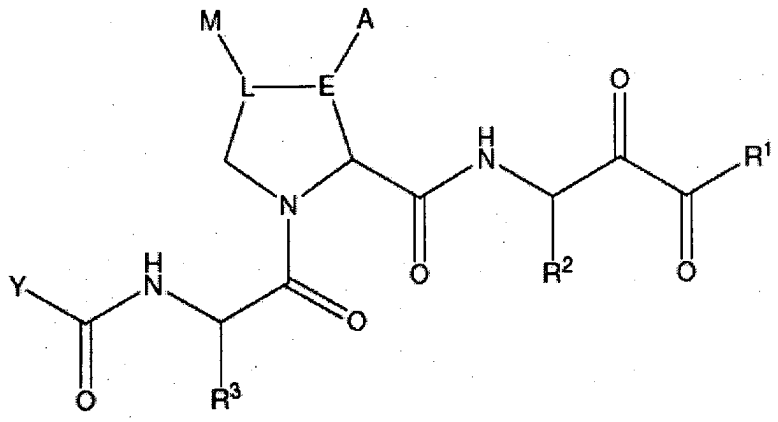


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, e R^{19} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, (i) ou R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, ou R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, e (ii)

igual e independentemente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, alquila, arila, heteroarila, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XIII:

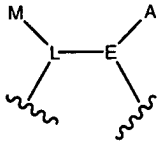


Fórmula XIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis,

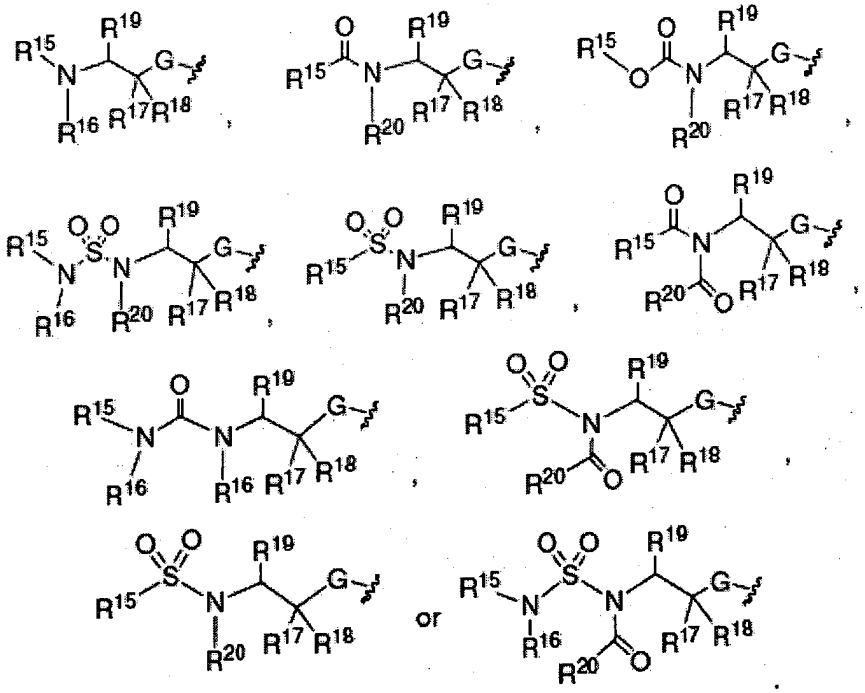
sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:

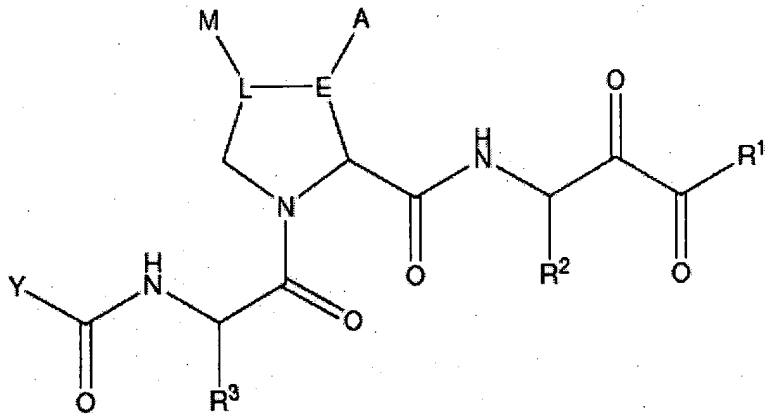


em que G é NH ou O, e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_{10} alquila, C_1-C_{10} heteroalquila, C_2-C_{10} alquenila, C_2-C_{10} heteroalquenila, C_2-C_{10} alquinila, C_2-C_{10} heteroalquinila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterociclila, arila, heteroarila, ou alternativamente: (i) ou R^{15} e R^{16} podem ser conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de quatro a oito membros, ou R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de cinco a oito membros, ou R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de cinco

a oito membros, e (ii) igualmente, independentemente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros,

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XIV:



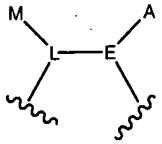
Fórmula XIV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo;

ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis,

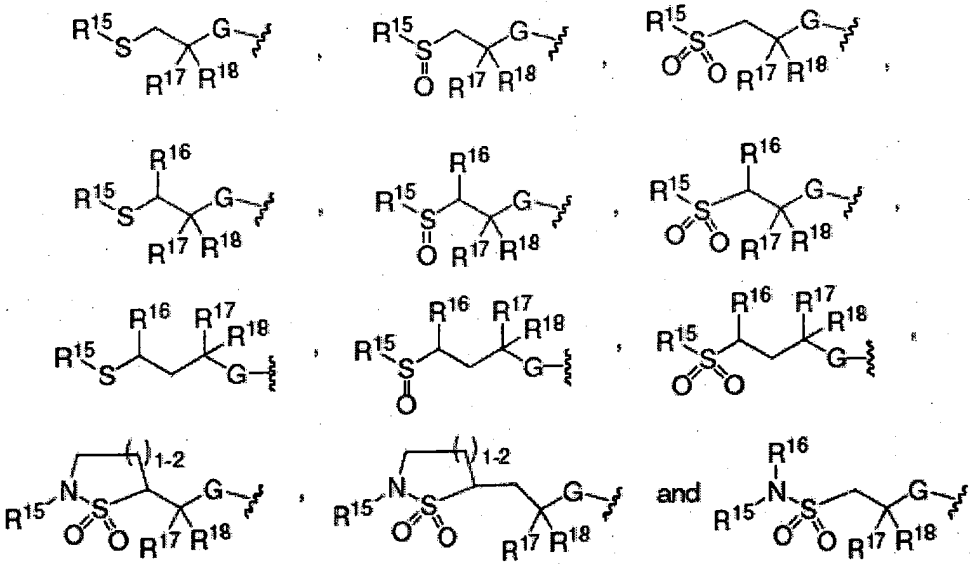
sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclila de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:

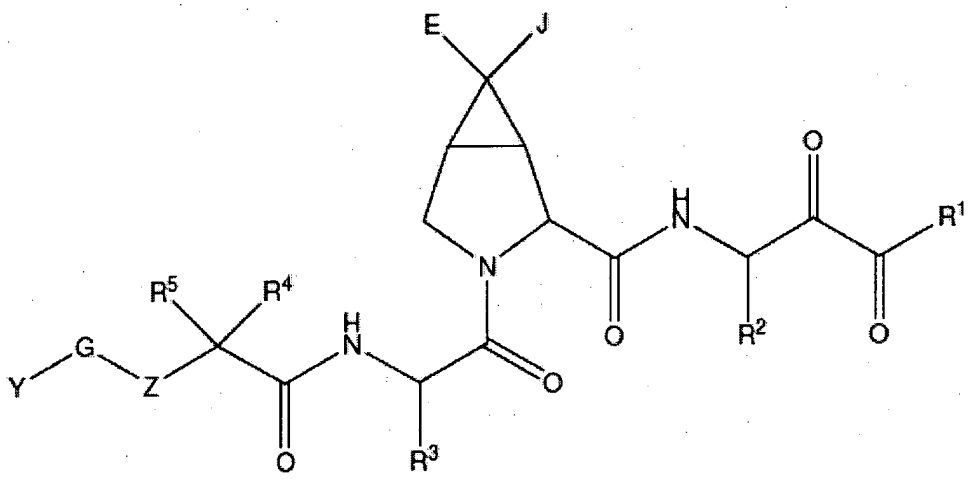


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17} e R^{18} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, e heteroarila, ou alternativamente, (i) R^{15} e R^{16} são conectados um ao outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, e (ii) igual e independentemente R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi,

alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, alquila, arila, heteroarila, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XV:



Fórmula XV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

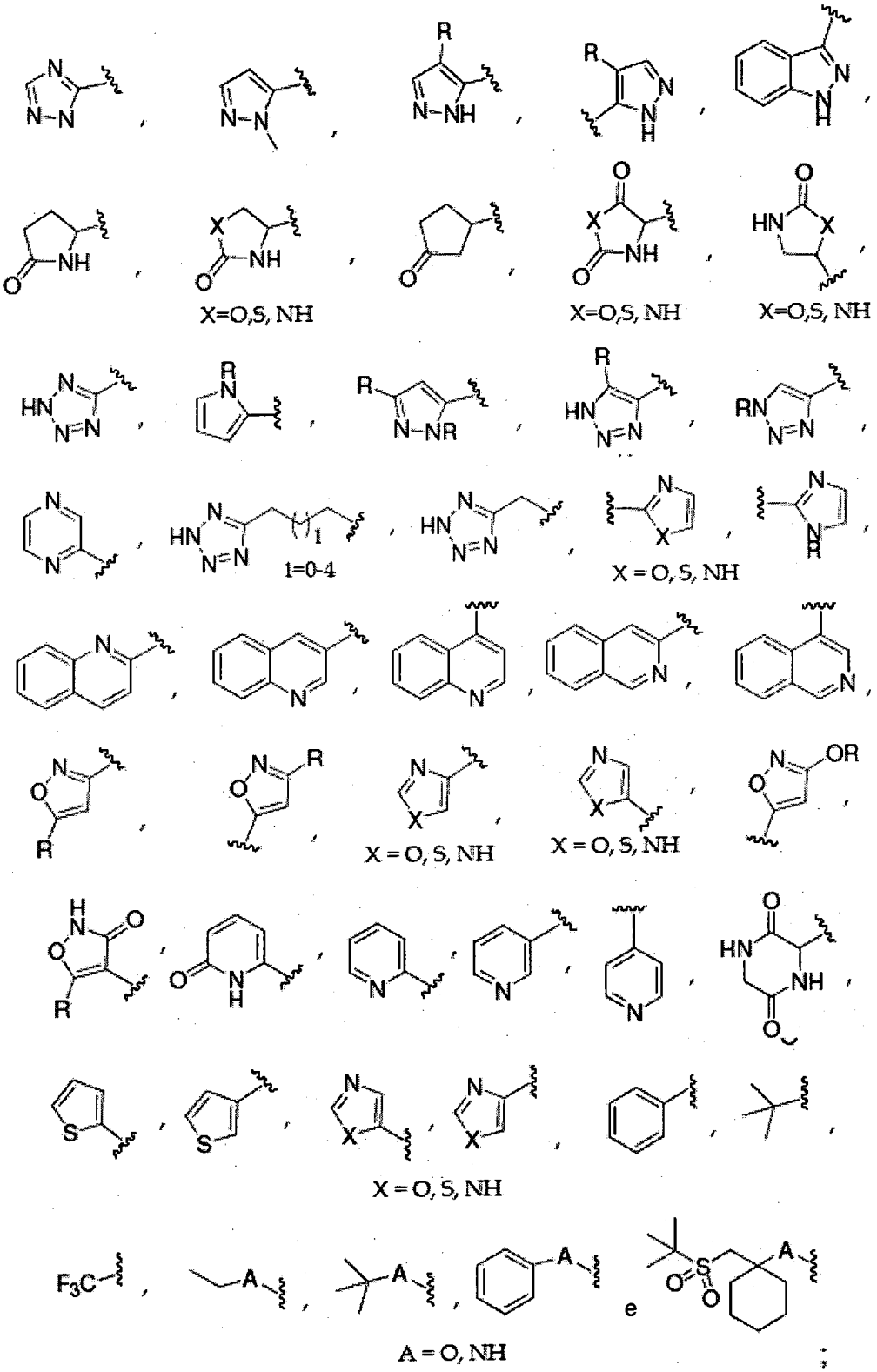
R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, cicloalquil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

E e J podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em R, OR, NHR, NRR^7, SR, halo, e $S(O_2)R$, ou E e J podem ser diretamente conectados um ao outro para formar ou uma cicloalquila de três a oito membros, ou uma porção de heterociclila de três a oito membros;

Z é N(H), N(R), ou O, com a condição de que quando Z for O, G esteja presente ou ausente e se G estiver presente com Z sendo O, então G seja C(=O);

G pode estar presente ou ausente, e se G estiver presente, G seja C(=O) ou $S(O_2)$, e quando G estiver ausente, Z seja diretamente conectado a Y;

Y é selecionado do grupo consistindo em:

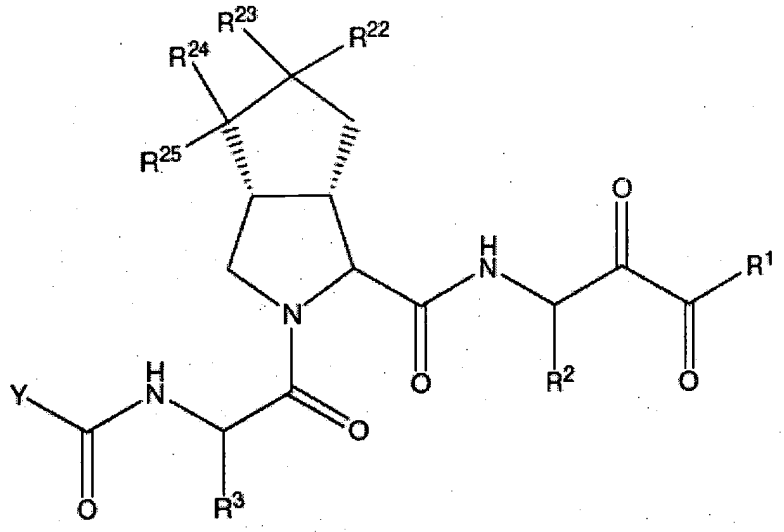


R, R^7, R^2, R^3, R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-, em que cada das referidas

heteroalquila, heteroarila e heterociclila independentemente tem uma a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo;

em que cada das referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterociclila, halo, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XVI:



Fórmula XVI

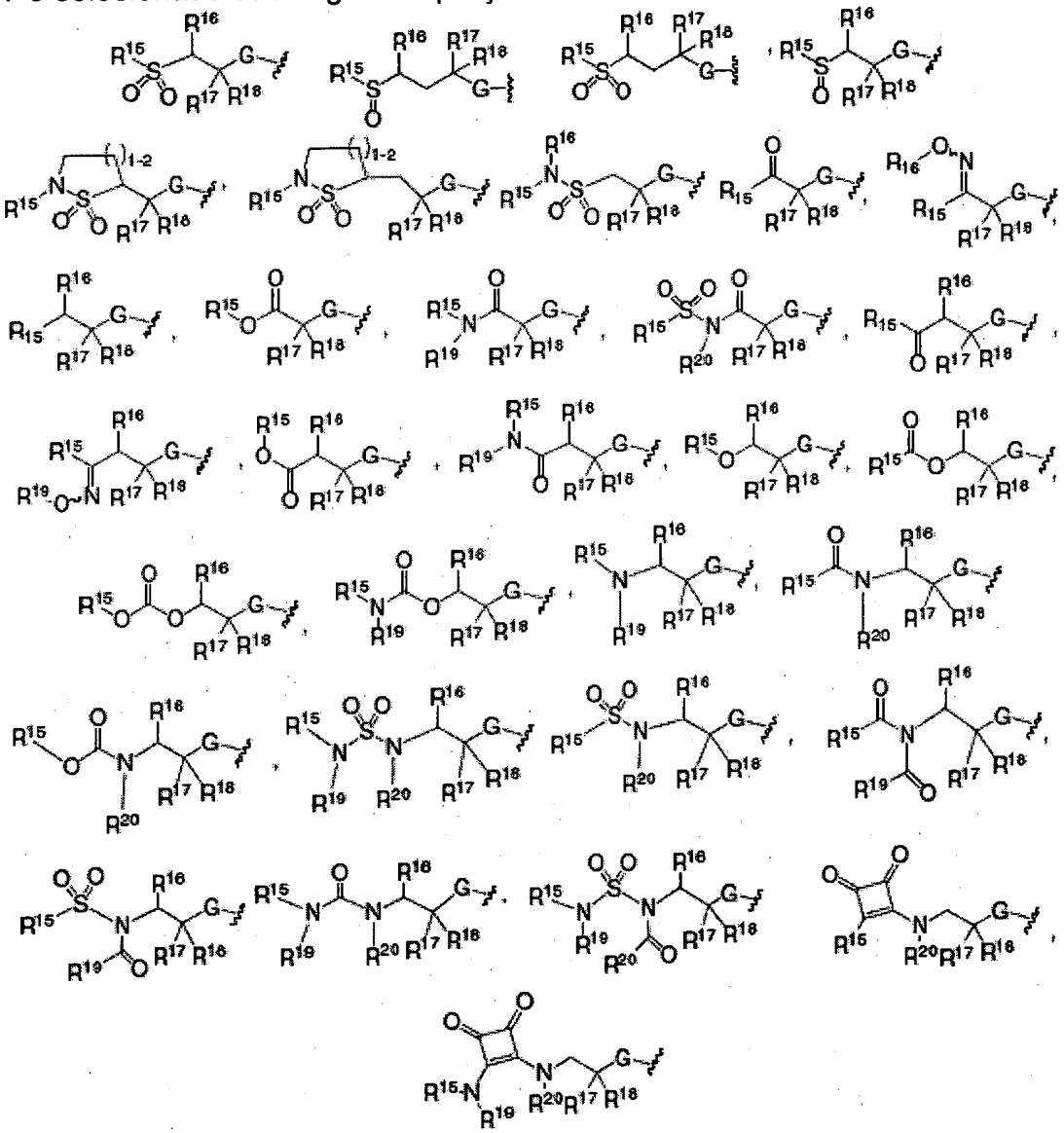
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila, ou alternativamente R^9 e R^{10} em NR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma heterociclica de quatro a oito membros, e igual, independente e alternativamente R^9 e R^{10} em CHR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que CHR^9R^{10} forme uma cicloalquila de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente se-

lecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

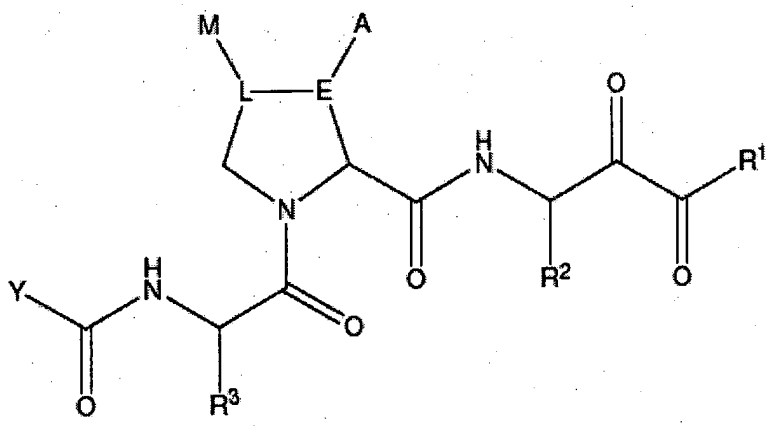
Y é selecionado das seguintes porções:



em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros; (ii) igualmente independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito mem-

bros; (iii) igual e independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iv) igual e independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (v) igual e independentemente R^{22} e R^{23} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila de três a oito membros ou uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (vi) igual e independentemente R^{24} e R^{25} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila de três a oito membros ou uma heterociclicla de quatro a oito membros; em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XVII:



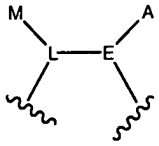
Fórmula XVII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados

um a outro de modo que a porção:



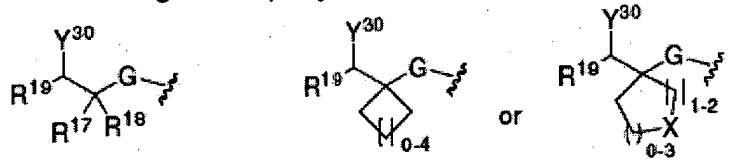
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

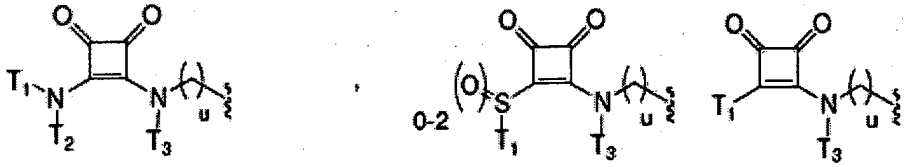
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

Y é selecionado das seguintes porções:



em que Y^{30} é selecionado de



onde u é um número de 0 a 1;

X é selecionado de O, NR^{15}, $NC(O)R^{16}$, S, S(O) e SO_2;

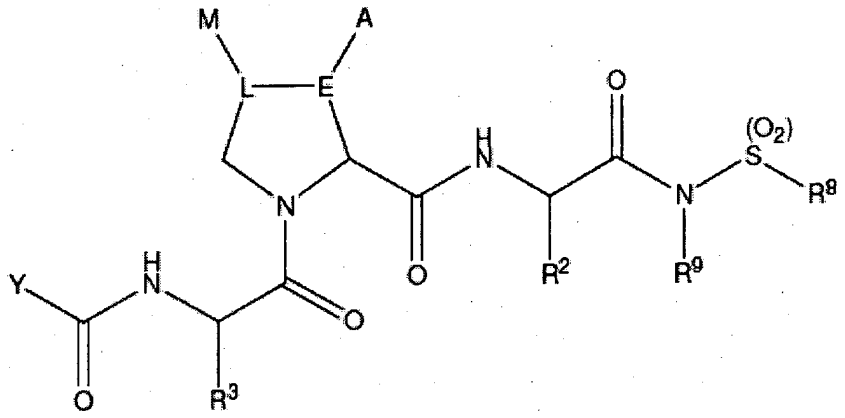
G é NH ou O; e

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, T_1, T_2, e T_3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo do independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heteroci-

clila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XVIII:



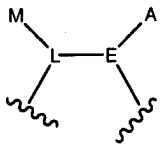
Fórmula XVIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R^8 é selecionado do grupo consistindo em alquil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, heteroarilalquil-, e heterociclilalquila;

R^9 é selecionado do grupo consistindo em H, alquila, alquenila, alquinila, arila e cicloalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, N(H)R, N(RR'), SR, $S(O_2)R$, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, cinco, seis, sete ou oito membros, uma heterociclicla de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

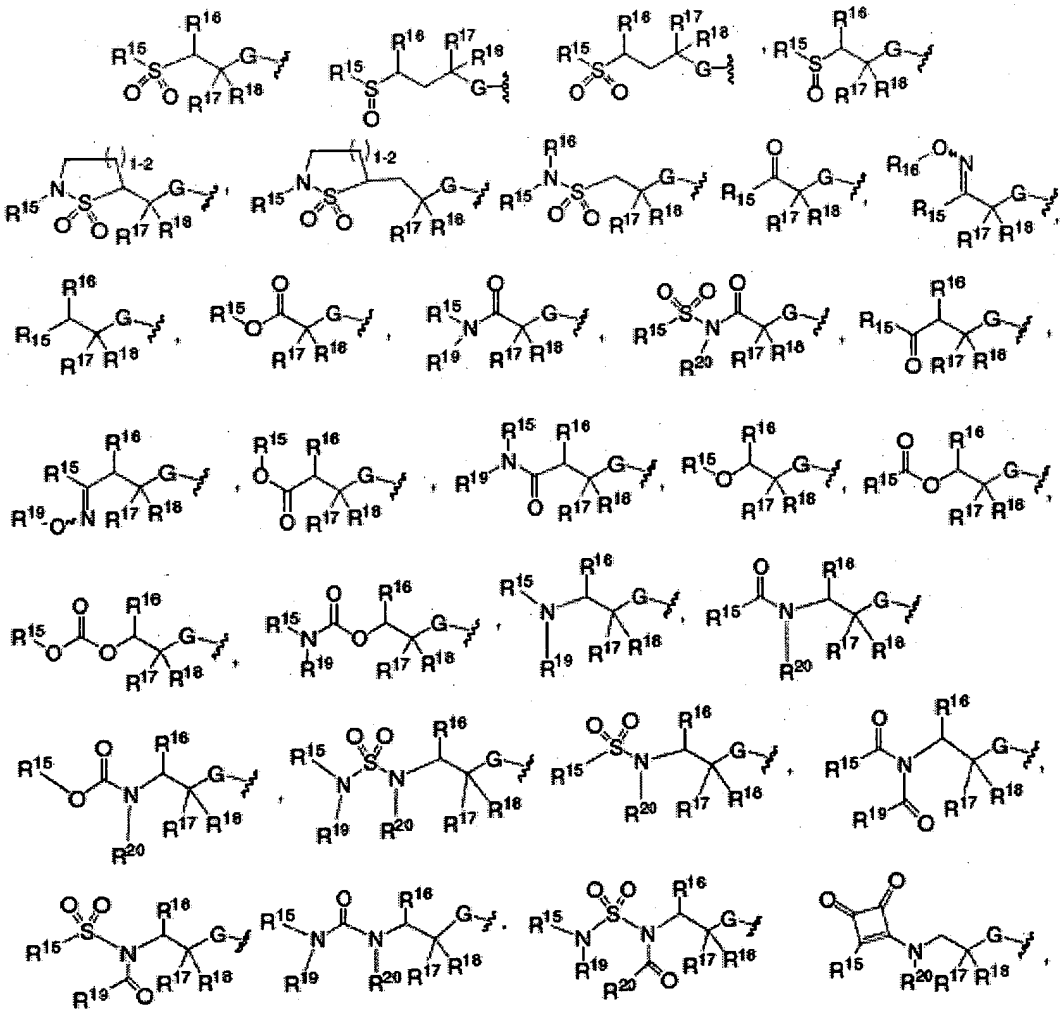
E é C(H) ou C(R);

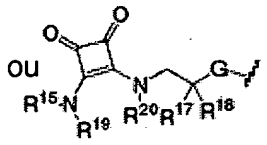
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R e R' podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em N(RR') são conectados um a outro de modo que N(RR') forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, cicloalquila espiro-ligada, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

Y é selecionado das seguintes porções:

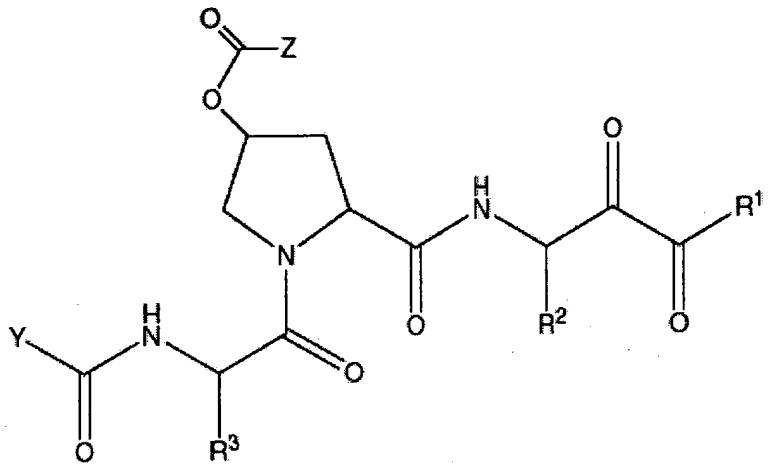


ou 

em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros; (ii) igual e independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iii) igualmente independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (iv) igual e independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila espiro-ligada, e heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, alquenila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XIX:



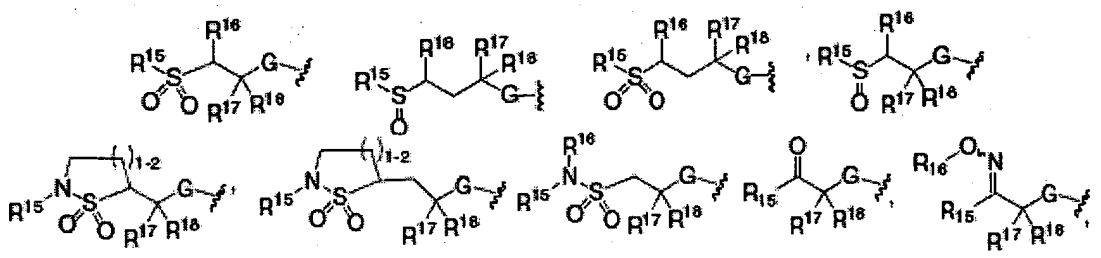
em que:

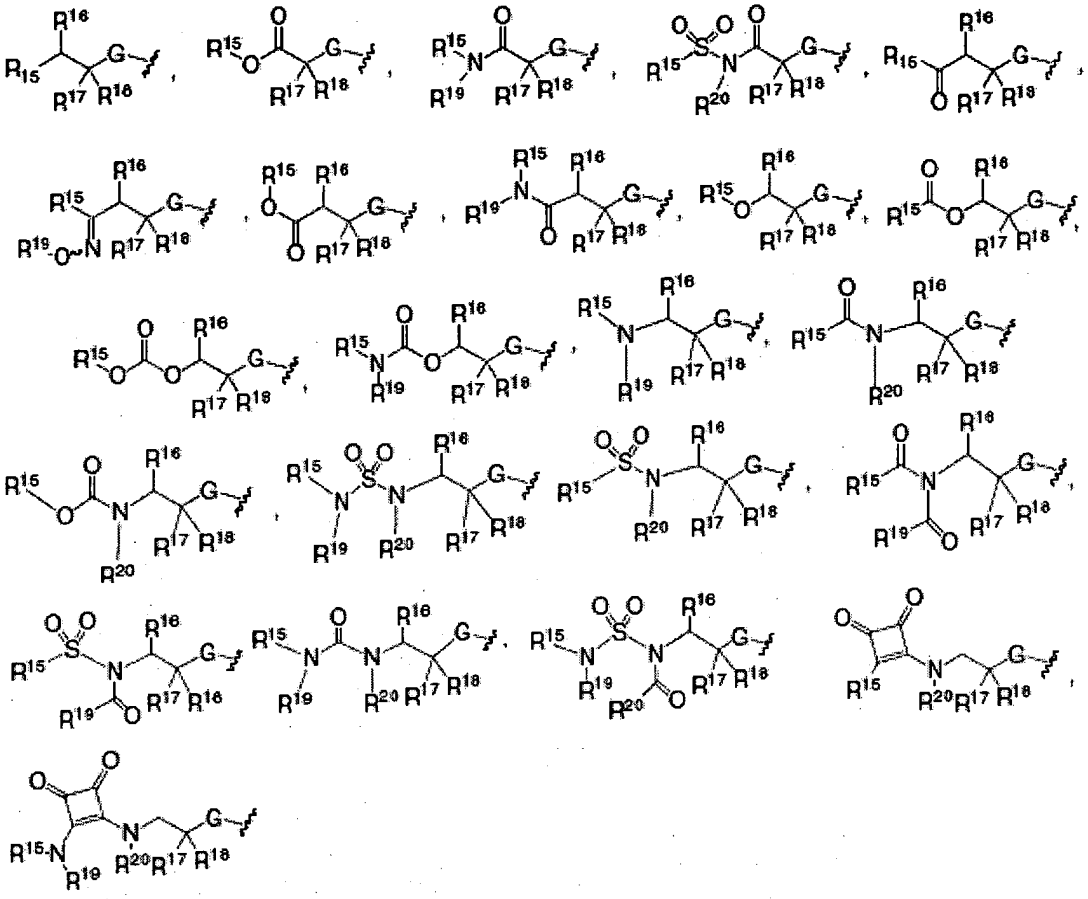
Z é selecionado do grupo consistindo em uma porção de heterociclila, N(H)(alquila), -N(alquila)$_2$, -N(H)(cicloalquila), -N(cicloalquila)$_2$, -N(H)(arila, -N(arila)$_2$, -N(H)(heterociclila), -N(heterociclila)$_2$, -N(H)(heteroarila), e -N(heteroarila)$_2$;

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila, ou alternativamente R^9 e R^{10} em NR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma heterociclicla de quatro a oito membros, e igualmente independentemente alternativamente R^9 e R^{10} em CHR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que CHR^9R^{10} forme uma cicloalquila de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

Y é selecionado das seguintes porções:



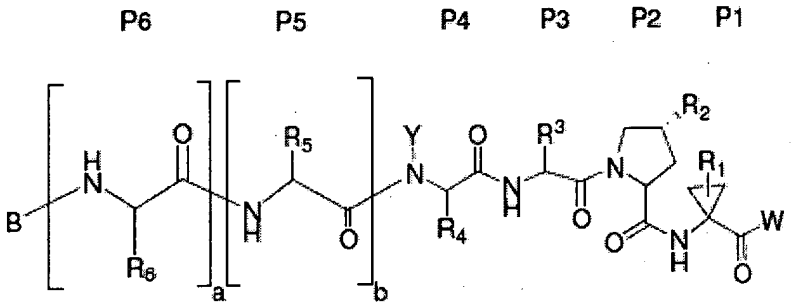


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} e R^{21} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros; (ii) igual e independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iii) igual e independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (iv) igual e independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, al-

quilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XX



Fórmula XX

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que: a é 0 ou 1; b é 0 ou 1; Y é H ou C_{1-6} alquila;

B é H, um derivado de acila de fórmula R_7-C(O)- ou uma sulfonila de fórmula R_7-SO2 em que

R7 é (i) C_{1-10} alquila opcionalmente substituído com carboxila, C_{1-6} alcanoilóxi ou C_{1-6} alcóxi;

(ii) C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituído com carboxila, (C_{1-6} alcóxi)carbonila ou fenilmetoxicarbonila;

(iii) C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila, hidróxi, ou amino opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila; ou

(iv) Het opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila, hidróxi, amino opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila, ou amido opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila;

R_6, quando presente, é C_{1-6} alquila substituída com carboxila;

R_5, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com carboxila;

R_4 é C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila ou C_{4-10} (alquilcicloalquila);

R_3 é C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila ou C_{4-10} (alquilcicloalquila);

R_2 é CH_2-R_{20}, NH-R_{20}, O-R_{20} ou S-R_{20}, em que R_{20} é uma C_{3-7} cicloalquila saturada ou insaturada ou C_{4-10} (alquil cicloalquila) sendo opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído com R_{21}, ou R_{20} é uma C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente mono-, di- ou tri- substituída com R_{21},

ou R_{20} é Het ou (alquila inferior)-Het opcionalmente mono-, di- ou tri- substituído com R_{21},

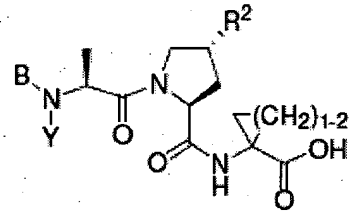
em que cada R_{21} é independentemente C_{1-6} alquila; C_{1-6}alcóxi; amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; amido opcionalmente monossubstituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; carboxila; carbóxi(alquila inferior); C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila ou Het, a referida arila, aralquila ou Het sendo opcionalmente substituído com R_{22};

em que R_{22} é C_{1-6}alquila; C_{1-6} alcóxi; amino opcionalmente mono- ou di-substituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; carboxila; amida ou (alquila inferior)amida;

R_1 é C_{1-6} alquila ou C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com halogênio; e

W é hidróxi ou um amino N-substituído.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXI



Fórmula XXI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

B é H, um C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila; Het ou (alquila inferior)- Het, todos os quais opcionalmente substituídos com C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; C_{1-6} alcanoíla; hidróxi; hidroxialquila; halo; haloalquila; nitro; ciano; cianoalquila; amino opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila; amido; ou (alquila inferior)amida;

ou B é um derivado de acila de fórmula R_4-C(O)-; uma carboxila de fórmula R_4-O-C(O)-; uma amida de fórmula R_4-N(R_5)-C(O)-; uma tioamida de fórmula R_4-N(R_5)-C(S)-; ou uma sulfonila de fórmula R_4-SO2 em que

R_4 é (i) C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com carboxila, C_{1-6} alcanoíla, hidróxi, C_{1-6} alcóxi, amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6}

alquila, amido, ou (alquila inferior) amida;

(ii) C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalcóxi, ou C_{4-10} alquilcicloalquila, todos opcionalmente substituídos com hidróxi, carboxila, (C_{1-6} alcóxi)carbonila, amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila, amido, ou (alquila inferior)amida;

(iii) amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; amido; ou (alquila inferior)amida;

(iv) C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila, todas opcionalmente substituídas com C_{1-6} alquila, hidróxi, amido, (alquila inferior)amida, ou amino opcionalmente mono- ou di- substituído com C_{1-6} alquila; ou

(v) Het ou (alquila inferior)-Het, ambos opcionalmente substituídos com C_{1-6} alquila, hidróxi, amido, (alquila inferior) amida, ou amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila;

R_5 é H ou C_{1-6} alquila;

com a condição de que quando R_4 for uma amida ou uma tioamida, R_4 não seja (ii) um cicloalcóxi;

Y é H ou C_{1-6} alquila;

R_3 é C_{1-8} alquila, C_{3-7} cicloalquila, ou C_{4-10} alquilcicloalquila, todos opcionalmente substituídos com hidróxi, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} tioalquila, amido, (alquila inferior)amido, C_6 ou C_{10} arila, ou C_{7-16} aralquila;

R_2 é CH_2-R_{20}, NH-R_{20}, O-R_{20} ou S-R_{20}, em que R_{20} é uma C_{4-10} (alquilcicloalquila) ou C_{3-7} cicloalquila saturada ou insaturada, todos aos quais sendo opcionalmente mono-, di- ou tri- substituídas com R_{21}, ou R_{20} é um C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-14} aralquila, todas opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídas com R_{21},

ou R_{20} é Het ou (alquila inferior)-Het, ambos opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos com R_{21},

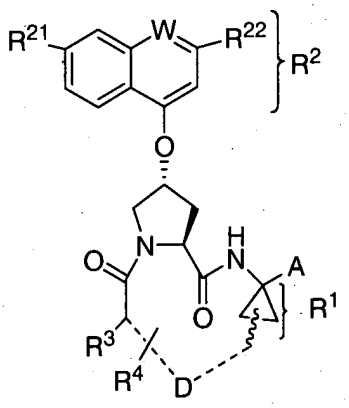
em que cada R_{21} é independentemente C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; tioalquila inferior; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; amino opcionalmente mono- ou di- substituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; amido opcionalmente monossubstituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; carboxila; carbó-

xi(alquila inferior); C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila ou Het, a referida arila, aralquila ou Het sendo opcionalmente substituída com R_{22};

em que R_{22} é C_{1-6} alquila; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alcóxi; amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; (alquila inferior)sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; carboxila; amida; (alquila inferior)amida; ou Het opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila;

R1 é H; C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, ou C_{2-6} alquinila, todas opcionalmente substituídas com halogênio.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXII



Fórmula XXII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que

W é CH ou N,

R^{21} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, hidróxi, ou $N(R^{23})_2$, em que cada R^{23} é independentemente H, C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

R^{22} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} tioalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, C_{2-7} alcoxialquila, C_{3-6} cicloalquila, C_6 ou $_{10}$ arila ou Het, em que Het é um heterociclo saturado ou insaturado de cinco, seis, ou sete membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

a referida cicloalquila, arila ou Het sendo substituída com R^{24}, em que R^{24} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, NO_2, $N(R^{25})_2$, NH-C(O)-R^{25} ou NH-C(O)-NH-R^{25}, em que cada R^{25} é independentemente: H, C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

ou R^{24} é NH-C(O)-OR^{26} em que R^{26} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

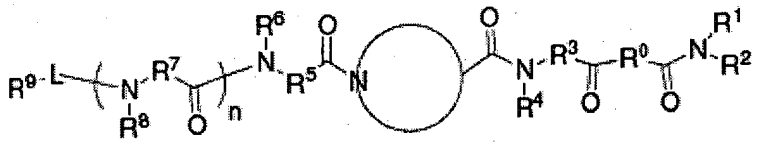
R^3 é hidróxi, NH_2, ou um grupo de fórmula -NH-R^{31}, em que R^{31} é C_6 ou $_{10}$ arila, heteroarila, -C(O)-R^{32}, -C(O)-NHR^{32} ou -C(O)-$OR^{32,}$ em que R^{32} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

D é uma cadeia de alquileno saturada ou insaturada de 5 a 10 átomos opcionalmente contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de: O, S, ou N-R^{41}, em que R^{41} é H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila ou -C(O)-$R^{42,}$ em que R^{42} é C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila ou C_6 ou $_{10}$ arila; R^4 é H ou de um a três substituintes em qualquer átomo de carbono da referida cadeia D, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em: C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, hidróxi, halo, amino, oxo, tio e C_{1-6} tioalquila, e

A é uma amida de fórmula -C(O)-NH-$R^{5,}$ em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_6 ou $_{10}$ arila e C_{7-16} aralquila;

ou A é um ácido carboxílico.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXIII



um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster deste; em que:

R^0 é uma ligação ou difluorometileno;

R^1 é hidrogênio, grupo alifático opcionalmente substituído, grupo cíclico opcionalmente substituído ou grupo aromático opcionalmente substituído;

R^2 e R^9 são cada independentemente grupo alifático opcionalmente substituído, grupo cíclico opcionalmente substituído ou grupo aromático opcionalmente substituído;

R3, R5 e R7 são cada independentemente:

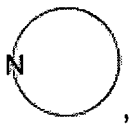
(1, 1- ou 1,2-)cicloalquileno opcionalmente substituído; ou

(1,1- ou 1,2-) heterociclileno opcionalmente substituído; ou

metileno ou etileno), substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo cícli-

co opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído, e em que o metileno ou etileno é também opcionalmente substituído com um substituinte de grupo alifático; ou;

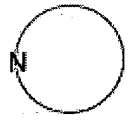
R4, R6, R8 e R^{10} são cada independentemente hidrogênio ou grupo alifático opcionalmente substituído;



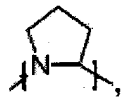
é azaheterociclila monocíclica substituída ou azaheterociclila multicíclica opcionalmente substituída, ou azaheterociclonila multicíclica opcionalmente substituída em que a insaturação está no anel distal ao anel transportando a porção de R^9-L-(N(R^8)-R^7-C(O)-)$_n$N(R^6)-R^5-C(O)-N e ao qual a porção de –C(O)-N(R^4)-R^3-C(O)C(O)NR^2R^1 é ligada; L é -C(O)-, -OC(O)-, -NR^{10}C(O)-, -S(0)$_2$-, ou – NR^{10}S(0)$_2$-; e n é 0 ou 1,

contanto que

quando

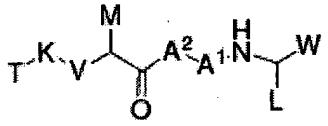


for



substituído, então L seja -OC(O)- e R^9 seja alifático opcionalmente substituído; ou pelo menos um de R^3, R^5 e R^7 seja etileno, substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo cíclico opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído e em que o etileno seja também opcionalmente substituído com um substituinte de grupo alifático; ou R^4 seja alifático opcionalmente substituído.

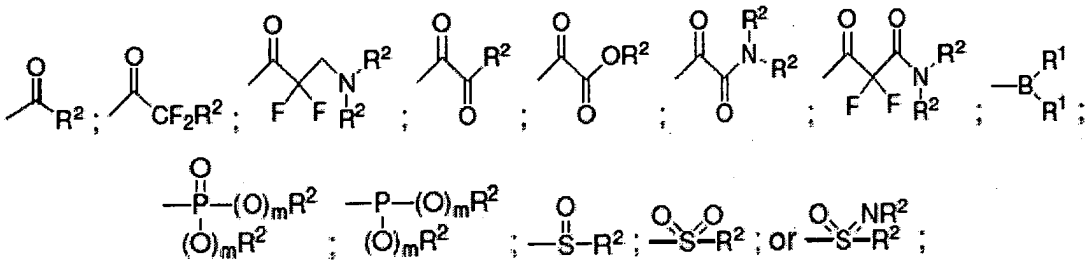
Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXIV



Fórmula XXIV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que:

W é:



m é 0 ou 1;

cada R^1 é hidróxi, alcóxi, ou arilóxi, ou cada R^1 é um átomo de oxigênio e juntamente com o boro, ao qual eles são cada ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, em que os átomos de anel são carbono, nitrogênio, ou oxigênio;

cada R^2 é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, aralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, cicloalquenilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heteroarila, ou heteroaralquila, ou dois grupos R^2, que são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam juntamente com aquele átomo de nitrogênio, um sistema de anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros; em que qualquer átomo de carbono R^2 é opcionalmente substituído com J;

J é alquila, arila, aralquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, heterociclila, heterociclilóxi, heterociclilalquila, ceto, hidróxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aroílamino, aralcanoilamino, carbóxi, carboxialquila, carboxamidoalquila, halo, ciano, nitro, formila, acila, sulfonila, ou sulfonamido e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J^1;

J^1 é alquila, arila, aralquila, alcóxi, arilóxi, heterociclila, heterociclilóxi, ceto, hidróxi, amino, alcanoilamino, aroílamino, carbóxi, carboxialquila, carboxamidoaikila, halo, ciano, nitro, formila, sulfonila, ou sulfonamido;

L é alquila, alquenila, ou alquinila, em que qualquer hidrogênio é opcionalmente substituído com halogênio, e em que qualquer átomo de hidrogênio ou halogênio ligado a qualquer átomo de carbono terminal é opcionalmente substituído com sulfidrila ou hidróxi;

A^1 é uma ligação;

R^4 é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, aralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila, e é opcionalmente substituído com grupos 1 - 3 J;

X é uma ligação, -C(H)(R7)-, -O-, - S-, ou -N(R8)-;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J;

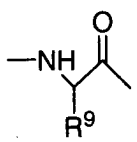
R^8 é hidrogênio, alquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, aralcanoíla, heterociclanoíla, heteroaralcanoíla, $-C(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, ou carboxamido, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J; ou R^8 e Z, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um nitrogênio contendo sistema de anel mono- ou bicíclico opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J;

R^{14} é alquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

Y é uma ligação, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)C(O)-, - S(O)-, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)(NR^7)-$, em que R^7 é como definido acima;

Z é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, $-OR^2$, ou $-N(R^2)_2$, em que qualquer átomo de carbono é opcionalmente substituído com J, em que R^2 é como definido acima;

A^2 é uma ligação ou



R^9 é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J;

M é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, hete-

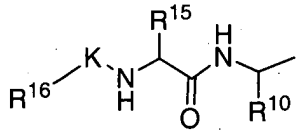
roarila, ou heteroaralquila, opcionalmente substituído por 1 - 3 grupos J, em que qualquer átomo de carbono de alquila pode ser substituído por um heteroátomo;

V é uma ligação, $-CH_2-$, $-C(H)(R^{11})-$, -O-, -S-, ou $-N(R^{11})-$;

R^{11} é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

K é uma ligação, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)(NR^{11})-$, em que R^{11} é como definido acima;

T é $-R^{12}$, -alquil-R^{12}, -alquenil-R^{12}, - alquinil-R^{12}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(=NOalquil)R^{12}$, ou



;

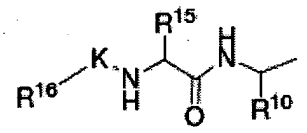
R^{12} é hidrogênio, arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilidenila, ou heterocicloalquilidenila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J, ou um primeiro R^{12} e um segundo R^{12}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel mono- ou bicíclico opcionalmente substituído por 1 - 3 grupos J;

R^{10} é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J de hidrogênios;

R^{15} é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J; e

R^{16} é hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXV



;

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que

E representa CHO ou $B(OH)_2$;

R^1 representa alquila inferior, halo- alquila inferior, ciano- alquila inferior, al-

quiltio inferior - alquila inferior, aril- alquiltio inferior - alquila inferior, aril- alquila inferior, heteroaril- alquila inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;

R^2 representa alquila inferior, hidróxi- alquila inferior, carbóxi- alquila inferior, aril- alquila inferior, aminocarbonil- alquila inferior ou cicloalquila inferior - alquila inferior; e

R^3 representa hidrogênio ou alquila inferior;

ou R^2 e R^3 juntos representam di- ou trimetileno opcionalmente substituído por hidróxi;

R^4 representa alquila inferior, hidróxi- alquila inferior, cicloalquila inferior - alquila inferior, carbóxi- alquila inferior, aril- alquila inferior, alquiltio inferior - alquila inferior, ciano- alquiltio inferior - alquila inferior, aril- alquiltio inferior - alquila inferior, alquenila inferior, arila ou cicloalquila inferior;

R^5 representa alquila inferior, hidróxi- alquila inferior, alquiltio inferior - alquila inferior, aril- alquila inferior, aril- alquiltio inferior - alquila inferior, ciano- alquiltio inferior - alquila inferior ou cicloalquila inferior;

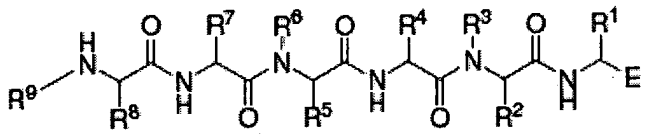
R^6 representa hidrogênio ou alquila inferior;

R^7 representa alquila inferior, hidróxi- alquila inferior, carbóxi- alquila inferior, aril- alquila inferior, cicloalquila inferior - alquila inferior ou cicloalquila inferior;

R^8 representa alquila inferior, hidróxi- alquila inferior, carbóxi- alquila inferior ou aril- alquila inferior; e

R^9 representa alquilcarbonila inferior, carbóxi- alquilcarbonila inferior, arilcarbonila, alquilsulfonila inferior, arilsulfonila, alcoxicarbonila inferior ou aril- alcoxicarbonila inferior.

Em outra modalidade, o composto é um composto de fórmula XXVI



Fórmula XXV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que

B é um derivado de acila de fórmula R_{11}-C(O)- em que R_{11} é C1-10 alquila opcionalmente substituído com carboxila; ou R_{11} é C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituída com um C_{1-6} alquila;

a é 0 ou 1;

R_6, quando presente, é carbóxi(inferior)alquila;

b é 0 ou 1;

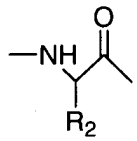
R_5, quando presente, é C_{1-6} alquila, ou carbóxi(inferior)alquila;

Y é H ou C_{1-6} alquila;

R_4 é C_{1-10} alquila; C_{3-10} cicloalquila;

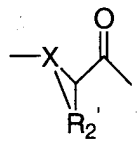
R_3 é C_{1-10} alquila; C_{3-10} cicloalquila;

W é um grupo de fórmula:



em que R_2 é C_{1-10} alquila ou C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituído com carboxila; C_6 ou C_{10} arila; ou C_{7-16} aralquila; ou

W é um grupo de fórmula:



em que X é CH ou N; e

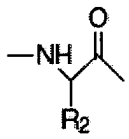
R_2' é C_{3-4} alquileno que liga X para formar um anel de 5 ou 6 membros, o referido anel opcionalmente substituído com OH; SH; NH2; carboxila; R_{12}; OR_{12}, SR_{12}, NHR_{12} ou $NR_{12}R_{12}$' em que R_{12} e R_{12}' são independentemente: C_{3-16} alquila cíclica ou C_{1-16} alquila acíclica ou C_{3-16} alquenila cíclica ou C_{2-16} alquenila acíclica, a referida alquila ou alquenila opcionalmente substituída com NH_2, OH, SH, halo, ou carboxila; a referida alquila ou alquenila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N; ou

R_{12} e R_{12}' são independentemente C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila; a referida arila ou aralquila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N;

a referida alquila cíclica, alquenila cíclica, arila ou aralquila sendo opcionalmente fundida com um segundo anel de 5, 6 ou 7 membros para formar um sistema cíclico ou heterociclo, o referido segundo anel sendo opcionalmente

substituído com NH_2. OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila; C_6 ou C_{10} arila, ou heterociclo; o referido segundo anel opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N;

Q é um grupo da fórmula:



em que Z é CH ou N;

X é O ou S;

R_1 é H, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquenila ambas opcionalmente substituídas com tio ou halo;

e

quando Z é CH, então R_{13} é H; CF_3; CF_2CF_3; CH_2-R_{14}; CH(F)–R_{14}; CF_2-R_{14}; $NR_{14}R_{14}'$; S-R_{14}; ou CO-NH-R_{14} em que R_{14} e R_{14}' são independentemente hidrogênio, C_{3-10} alquila cíclica ou C_{1-10} alquila acíclica ou C_{3-10} alquenila cíclica ou C_{2-10} alquenila acíclica, a referida alquila ou alquenila opcionalmente substituída com NH_2, OH, SH, halo ou carboxila; a referida alquila ou alquenila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N; ou

R_{14} e R_{14}' são independentemente C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila ou substituído com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila, ou heterociclo; a referida arila ou aralquila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N;

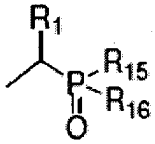
a referida alquila cíclica, alquenila cíclica, arila ou aralquila sendo opcionalmente fundida com um segundo anel de 5, 6 ou 7 membros para formar um sistema cíclico ou heterociclo, o referido segundo anel sendo opcionalmente substituído com NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila ou substituído com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila, ou heterociclo; o referido segundo anel opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: O, S, e N;

ou R_{14} e R_{14}' são independentemente C_{1-4} alquila que quando unidos juntamente com N formam um anel contendo nitrogênio de 3 a 6 membros que é opcionalmente fundido com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila ou heterociclo;

com a condição de que quando Z for CH, então R_{13} não seja um α-aminoácido ou um éster deste;

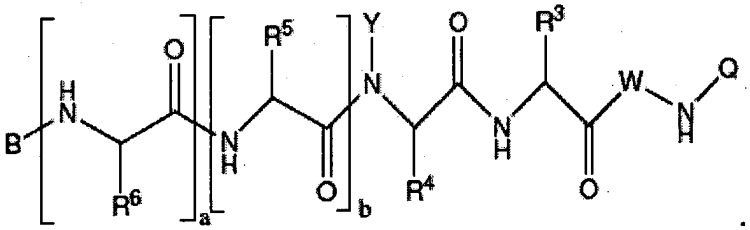
quando Z é N, então R_{13} é H; carbóxi; C_{1-6} alquila opcionalmente substituído com carbóxi; CH_2-R_{14}; $CHR_{14}R_{14}$'; CH(F)-R_{14}; O-R_{14}; $NR_{14}R_{14}$' ou S-R_{14} em que R_{14} e R_{14}' são como definidos acima; ou

Q é um grupo fosfonato da fórmula:

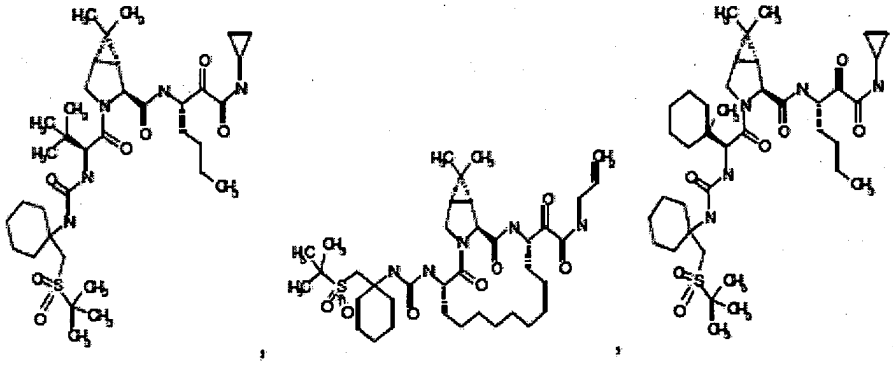


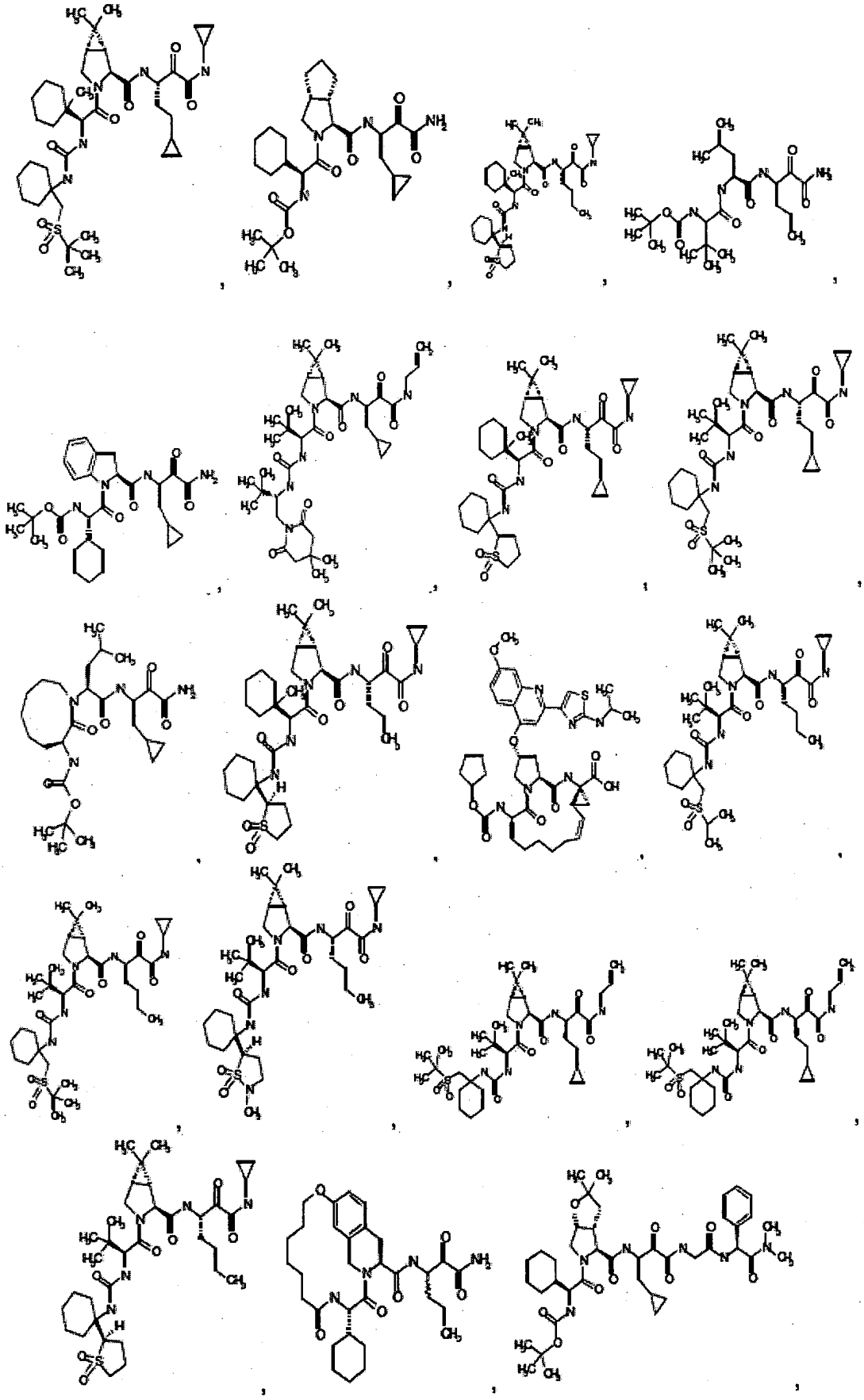
em que R_{15} e R_{16} são independentemente C_{6-20} arilóxi; e R_1 é como definido acima.

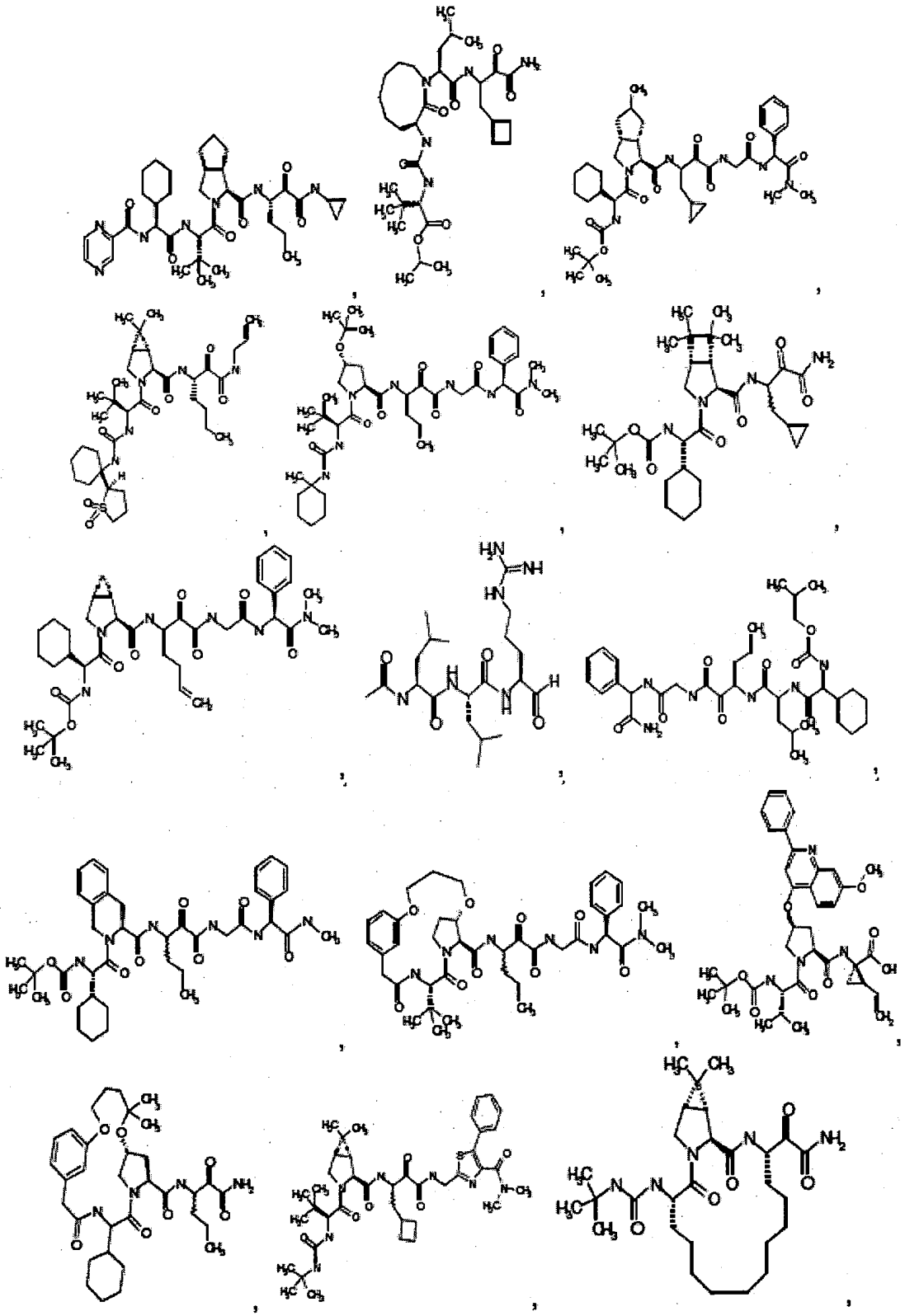
Na estrutura mostrada acima do composto de Fórmula XXVI, os termos P6, P5, P4, P3, P2 e P1 denotam as respectivas porções de aminoácido como é convencionalmente conhecido por aqueles versados na técnica. Desse modo, a estrutura real do composto de fórmula XXVI é:

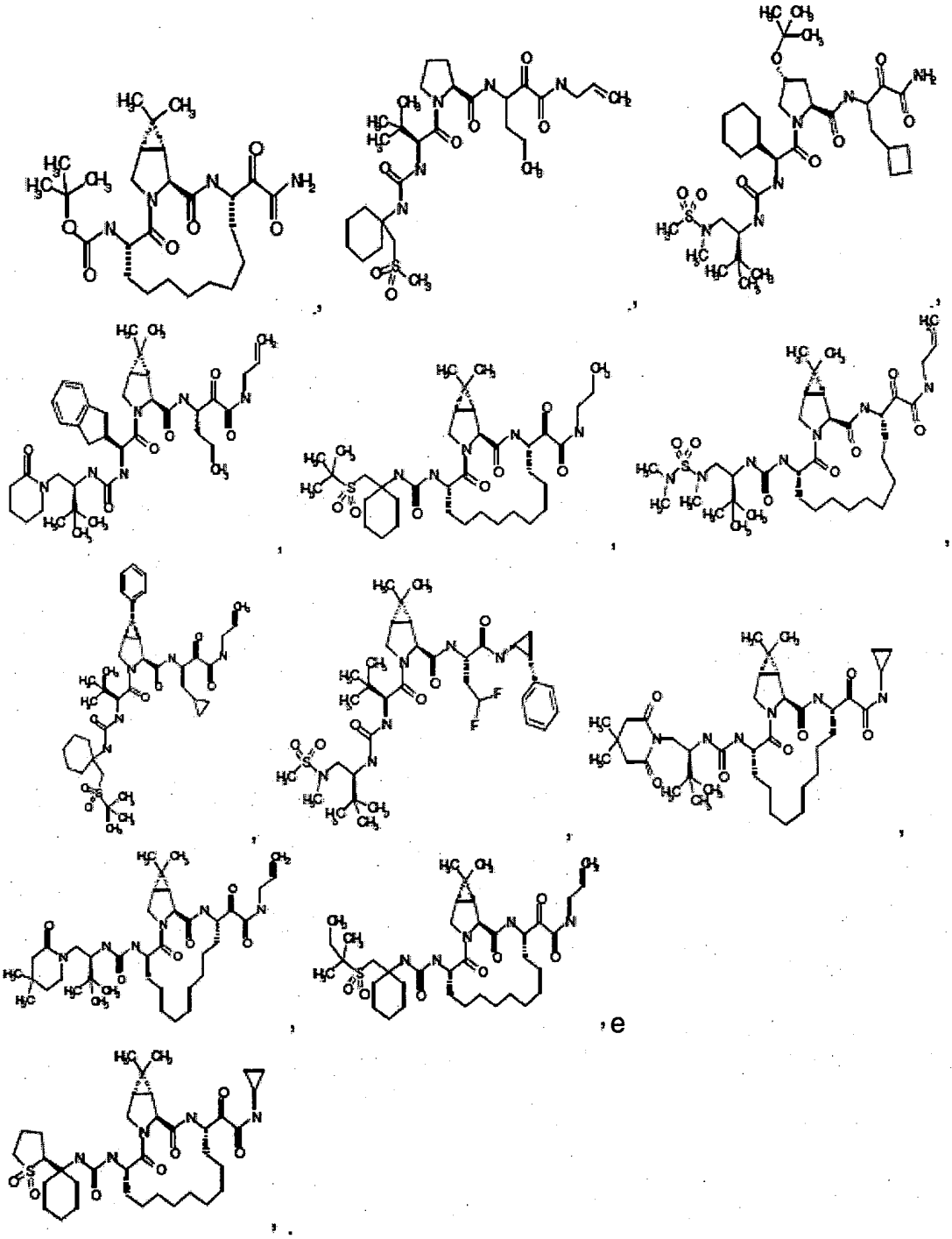


Em outra modalidade, o composto é selecionado do grupo consistindo em:









, e

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

O tensoativo nas formulações farmacêuticas da presente invenção realça a umectação dos presentes compostos por sistemas aquosos (como em um mamífero) e melhora a taxa de dissolução dos compostos para tornar uma maior quantidade do composto disponível para absorção do que é disponível em uma formulação dos presentes compostos que não inclui um tensoativo. Qualquer tensoativo farmaceuticamente aceitável que

melhora a umectação dos presentes compostos pode ser usado. Exemplos não limitantes de tensoativos adequados incluem lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, monoetanolamina, docusato sódico, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de sorbitano de polioxietileno, álcoois alifáticos etoxilados, monocaprilato de propileno glicol, monoestearato de glicerol, triglicerídeos de cadeia média, éteres de alquila de polioxietileno, e estearatos de polioxietileno. Tensoativos adequados adicionais são descritos posteriormente.

As formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser usadas no tratamento de HCV e outras doenças/distúrbios, incluindo aqueles associados com atividade de catepsina e/ou inibição da atividade de catepsina em um indivíduo. Um exemplo de tais distúrbios é doenças proliferativas, tais como câncer, doenças auto-imunes, doenças virais, doenças fúngicas, distúrbios neurológicos/neurodegenerativos, artrite, inflamação, antiproliferativa (por exemplo, retinopatia ocular), neuronal, alopécia e doença cardiovascular. Muitas destas doenças e distúrbios são listadas em U.S. 6,413,974, a descrição do qual é incorporada aqui.

Outro exemplo de uma doença que pode ser tratada empregando-se as formulações farmacêuticas da presente invenção é uma doença inflamatória, tal como rejeição de transplante de órgão, doença enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatória, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias, esclerose múltipla, erupções medicamentosas fixas, respostas de hipersensibilidade do tipo retardada cutânea, lepra tuberculóide, diabetes tipo I, e meningite viral. Outro exemplo de uma doença que pode ser tratada empregando-se as formulações farmacêuticas da presente invenção é uma doença cardiovascular. Outro exemplo de uma doença que pode ser tratada empregando-se as formulações farmacêuticas da presente invenção é uma doença do sistema nervoso central, tal como depressão, doença da função cognitiva, doença neurodegenerativa tal como doença de Parkinson, demência senil tal como doença de Alzheimer, e psicose de origem orgânica.

Outros exemplos de doenças que podem ser tratadas empre-

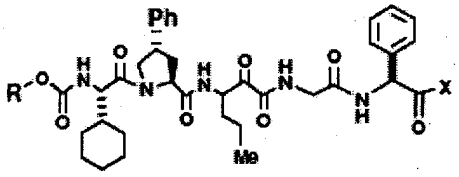
gando-se as formulações farmacêuticas da presente invenção são doenças caracterizadas por perda óssea, tal como osteoporose; doenças gengivais, tais como gengivite e periodontite; e doenças caracterizadas por degradação de matriz ou cartilagem excessiva, tal como osteoartrite e artrite reumatóide.

De outra maneira nos exemplos de operação, ou onde de outro modo indicado, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, e assim por diante usados no relatório descritivo e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo "cerca de".

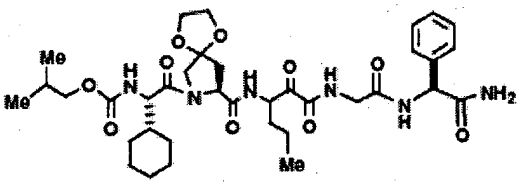
DESCRIÇÃO DETALHADA

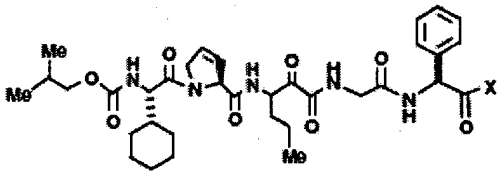
A presente invenção fornece formulações farmacêuticas compreendendo pelo menos um (um ou mais) composto de Fórmulas I-XXVI e pelo menos um tensoativo. Tais formulações podem ser úteis para inibição de HCV protease e/ou atividade de captesina e têm boas características de dissolução para facilitar a absorção dos compostos de Fórmulas I-XXVI.

Compostos adequados de fórmula I são descritos em Publicação Internacional de PCT WO03/062265 publicada em 31 de Julho de 2003. Exemplos não limitantes de certos compostos descritos nesta publicação incluem:

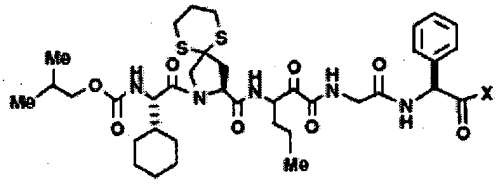


R = t-butila;
R = Isobutila;
R = t-butila;
R = Tricloroetila

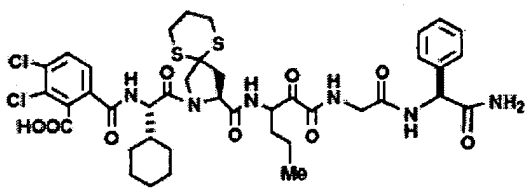


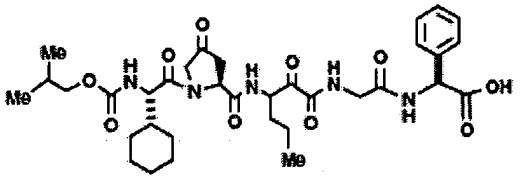


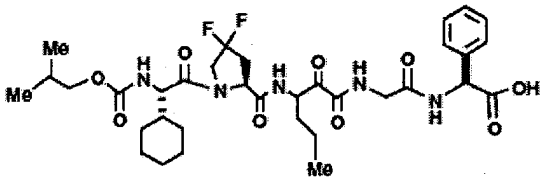
(X = O^{t}Bu)
(X = OH)

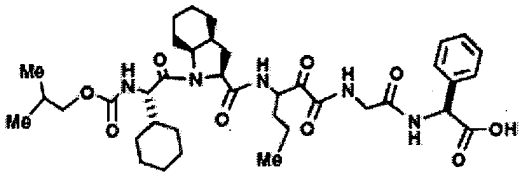


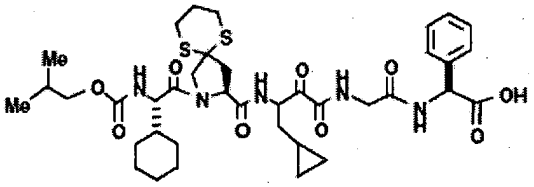
(X = OH)
(X = O^{t}Bu)
(X = NH_2)
(X = NHMe)
(X = NMe_2)

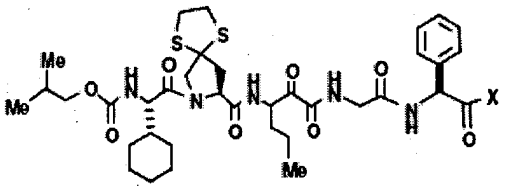




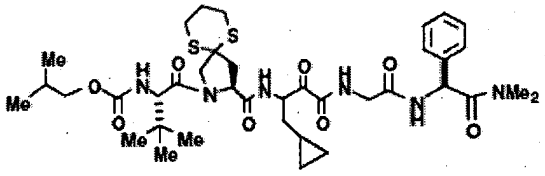


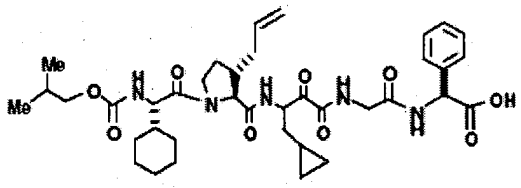


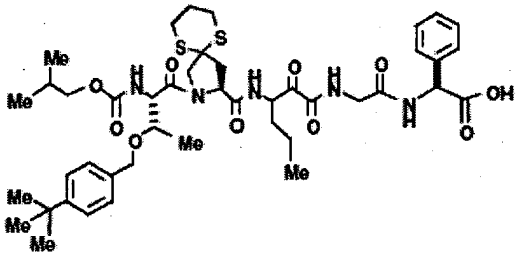


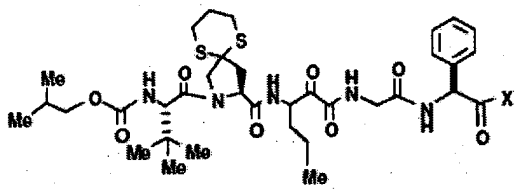


(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NHMe)
(X = OH)

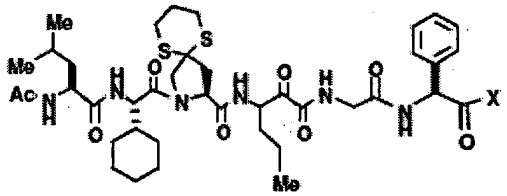




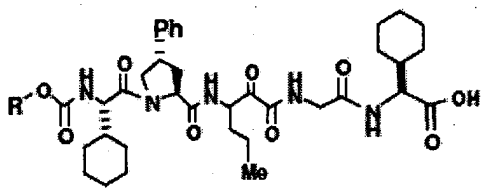




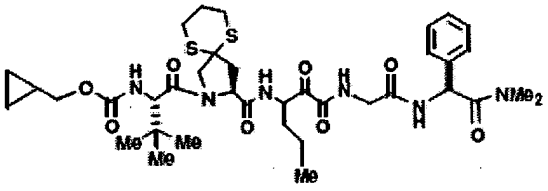
(X = O^tBu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)

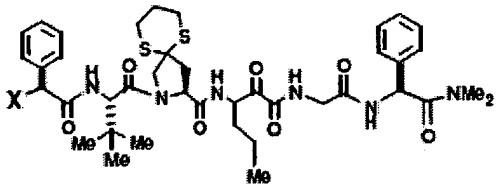


(X = O^tBu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NMeOMe)

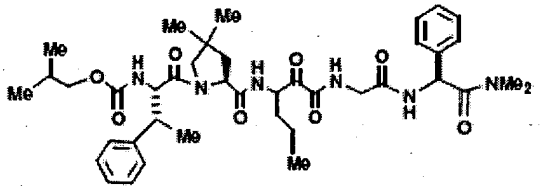


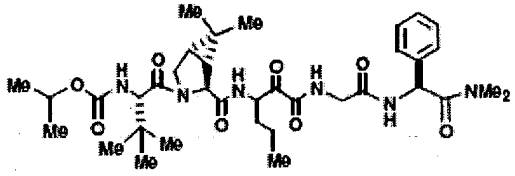
(R = t-butila)
(R = Isobutila)

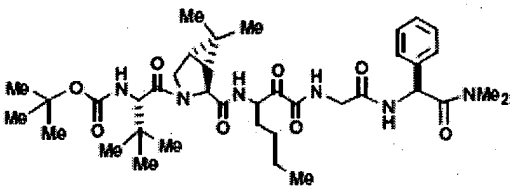


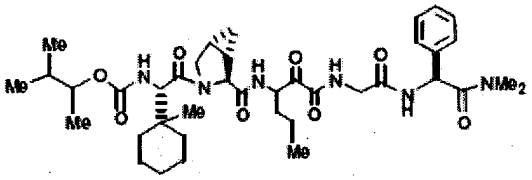


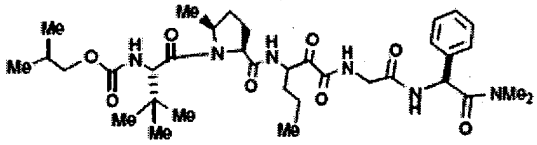
(X = Me, Y = CH_2Me)
(X = OAc, Y = Me)

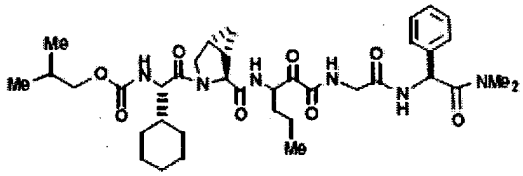


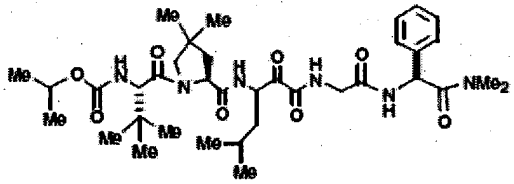


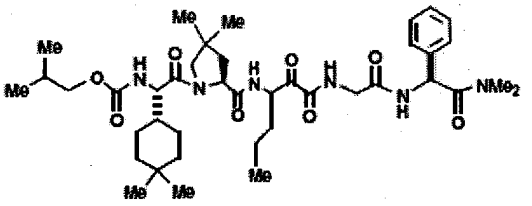


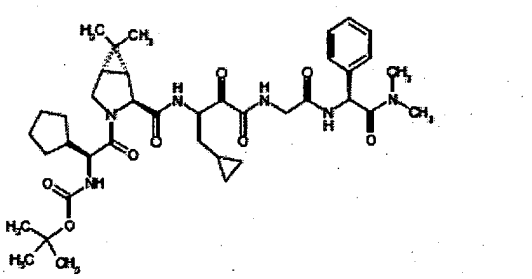


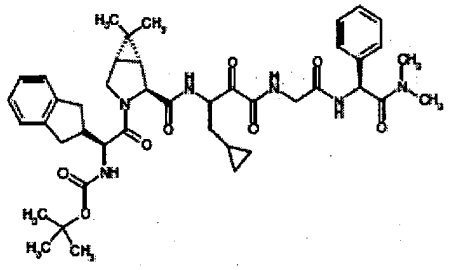


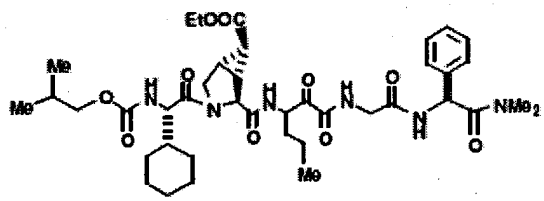


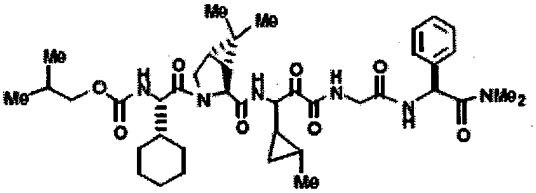


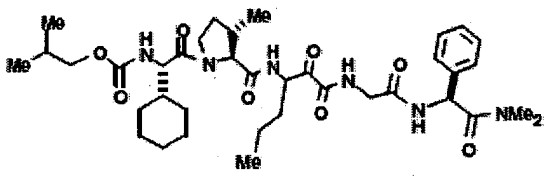


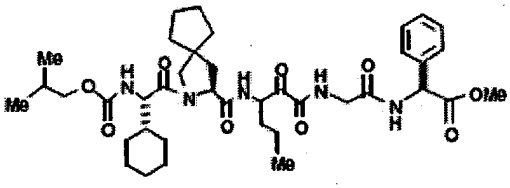


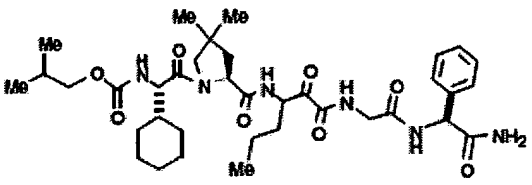


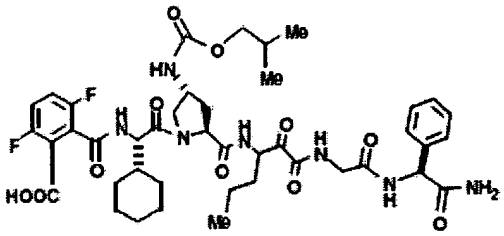


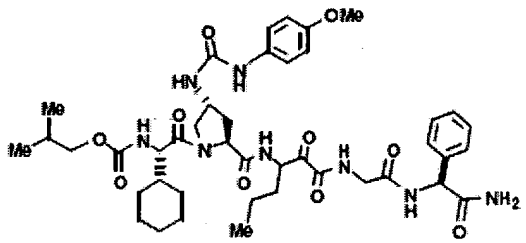


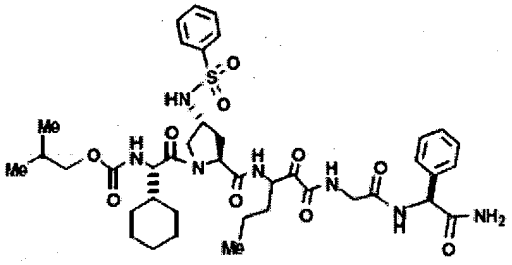


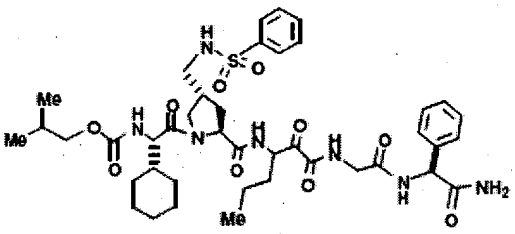


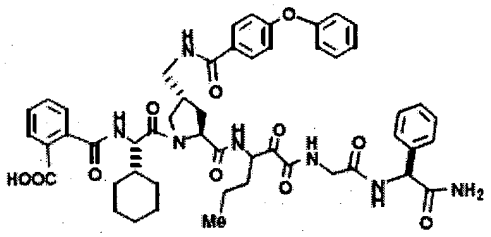


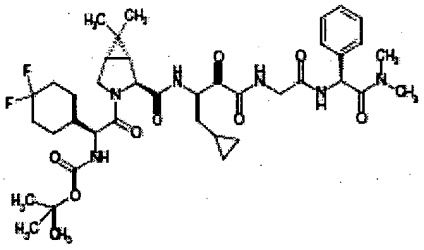


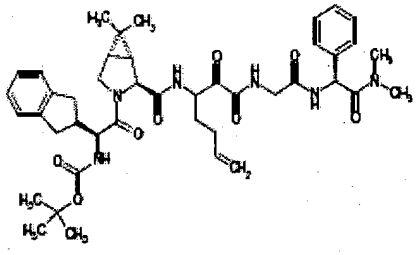


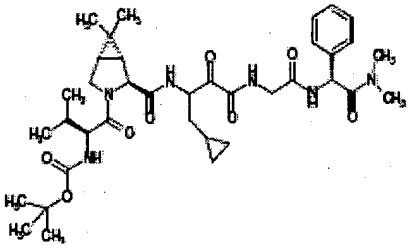


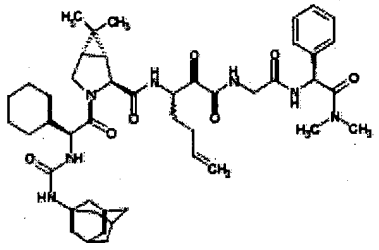


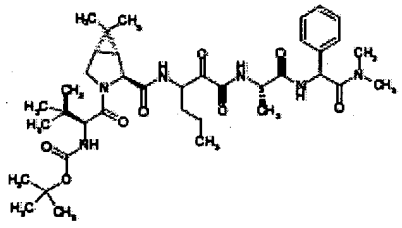


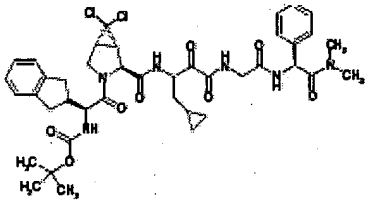


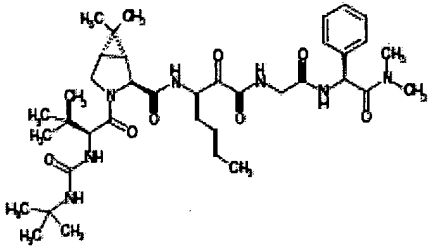


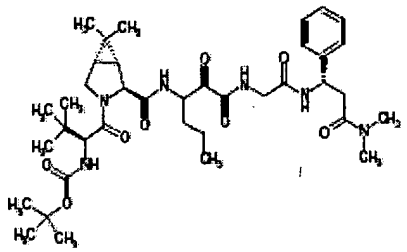


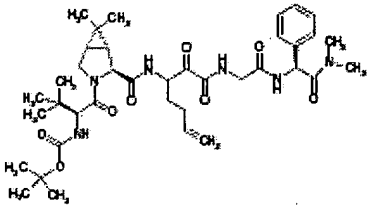


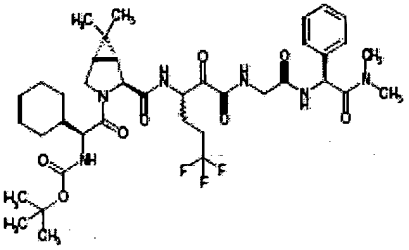


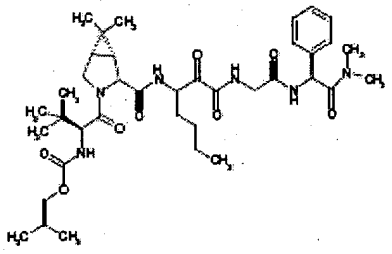


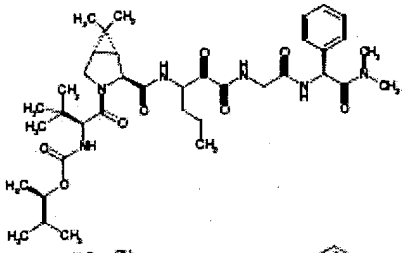


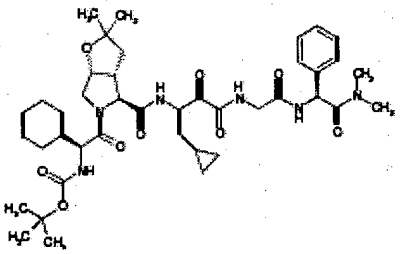


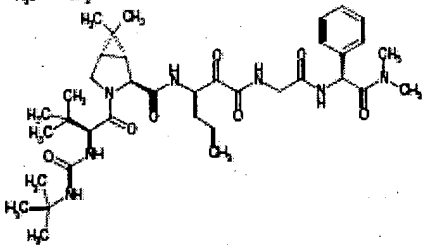


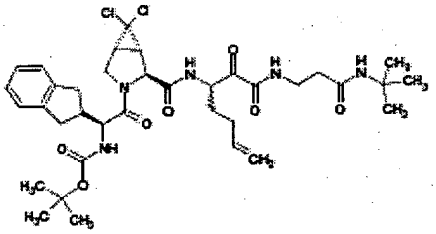


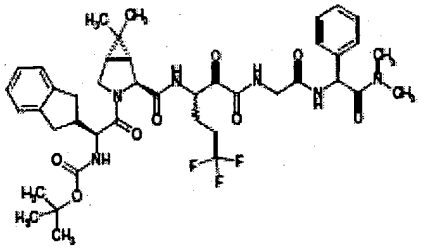


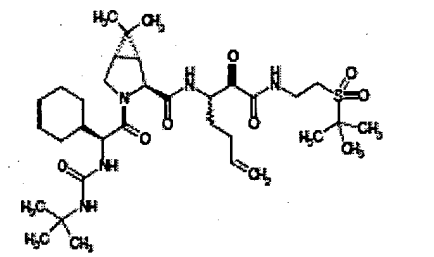


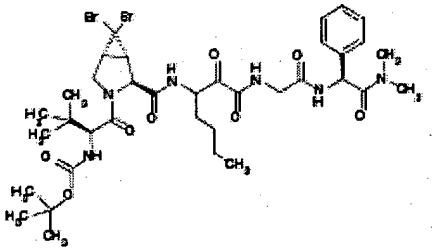


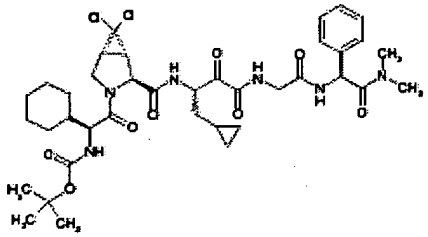


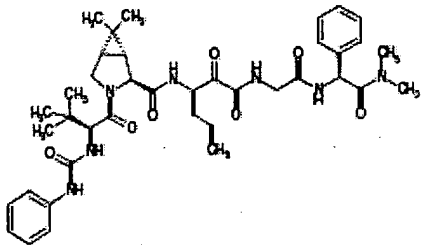


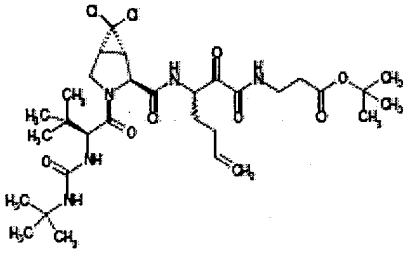


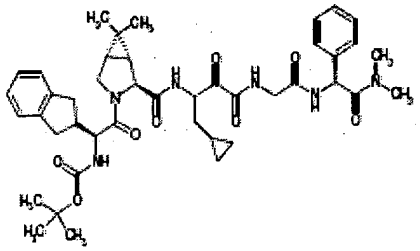


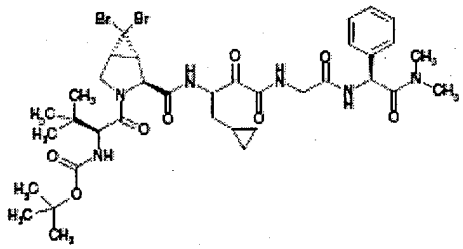


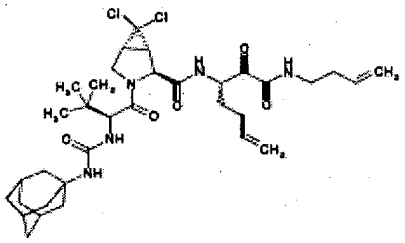


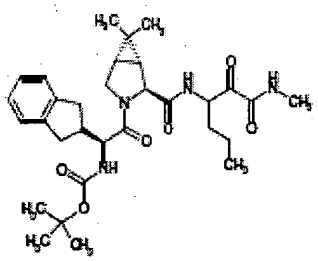


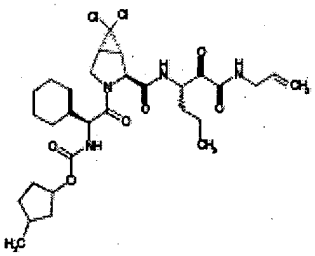


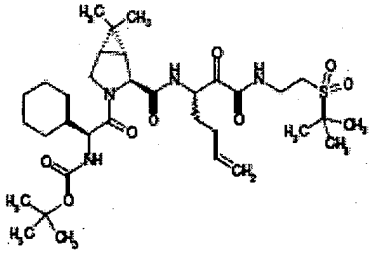


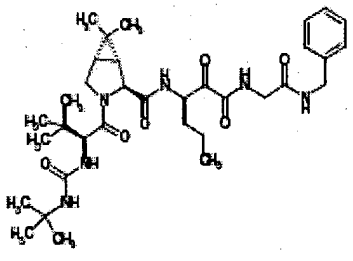


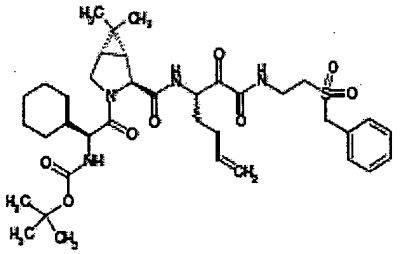


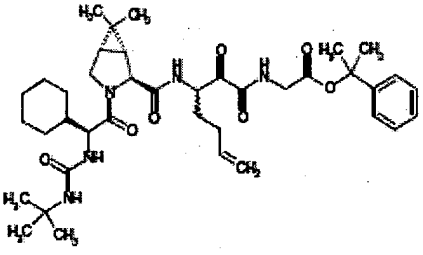


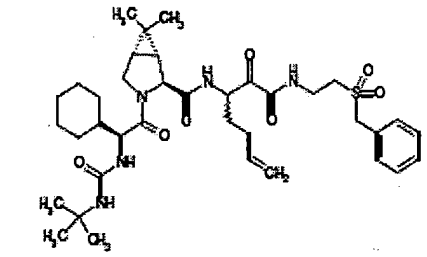


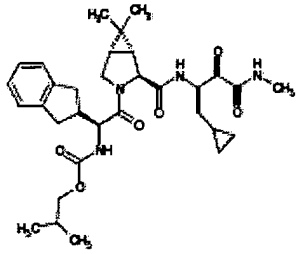


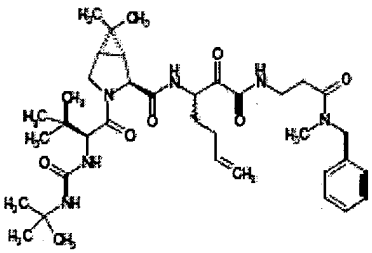


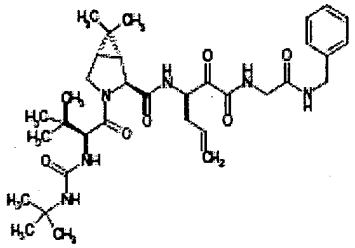


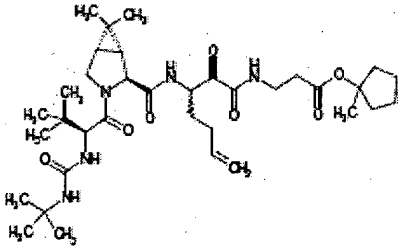


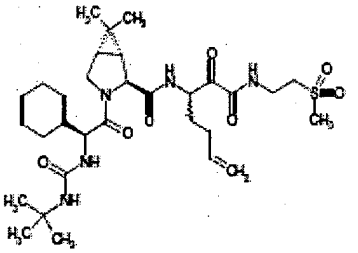


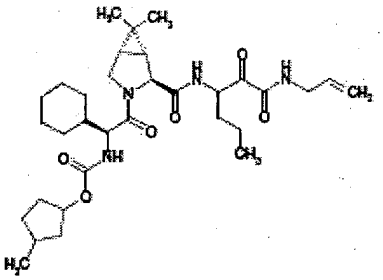


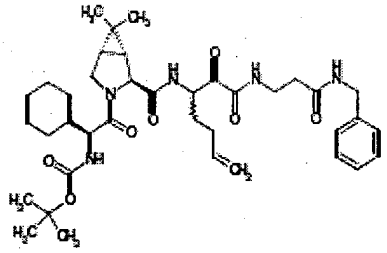


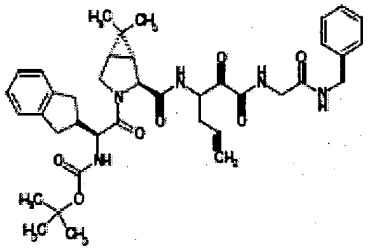


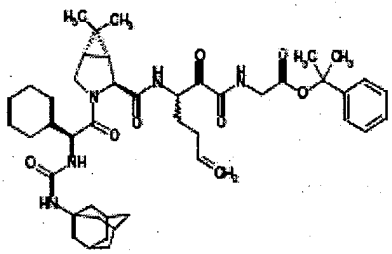


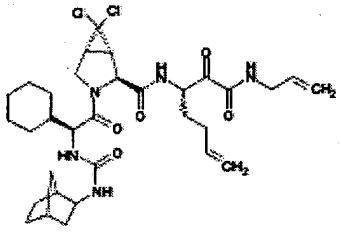


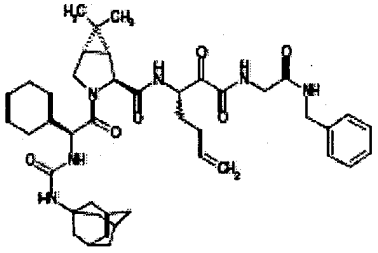


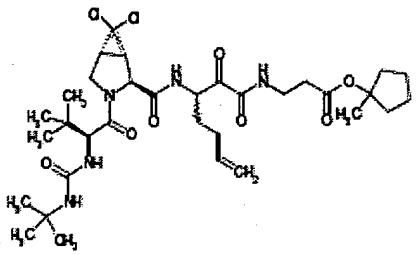


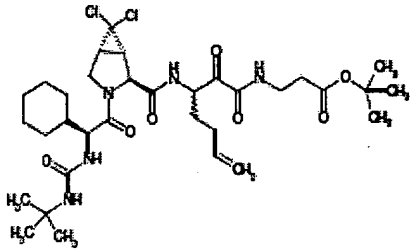


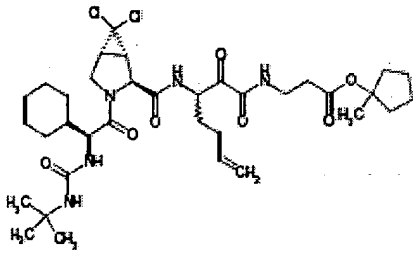


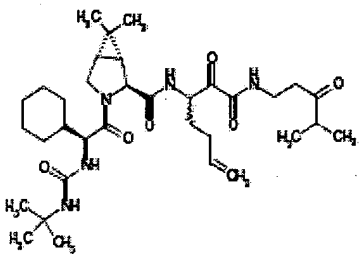


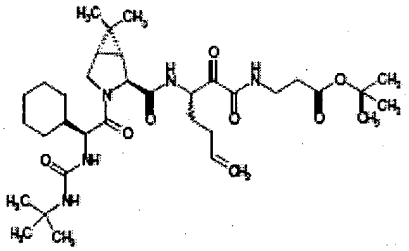


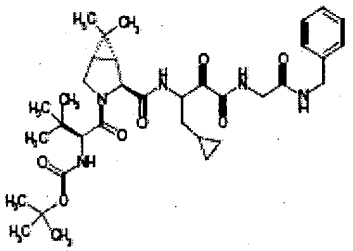


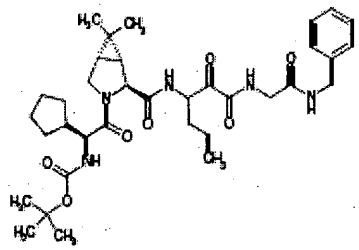


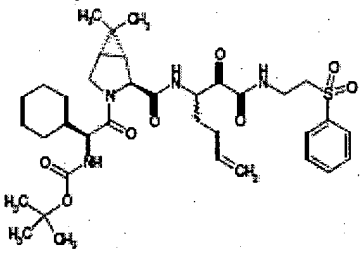


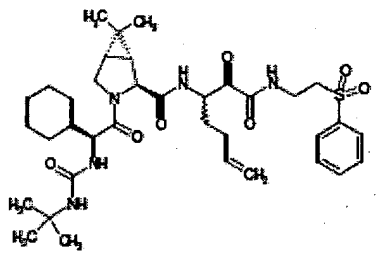


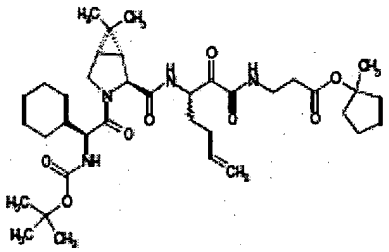


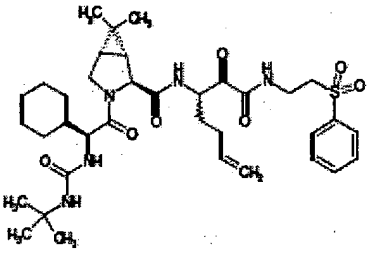


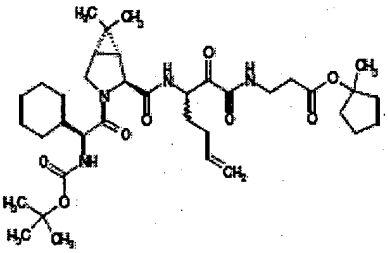


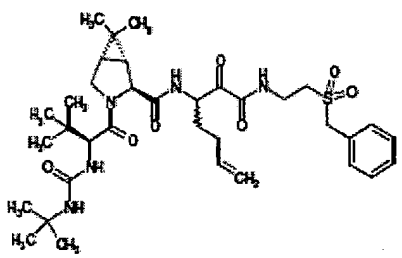


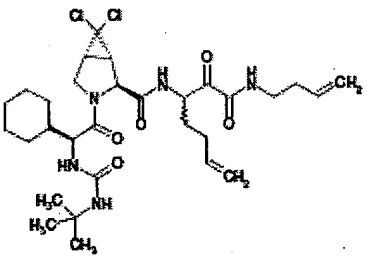


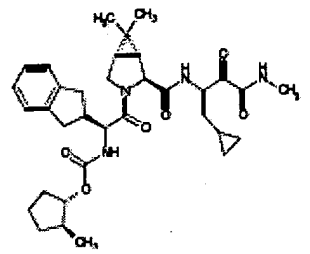


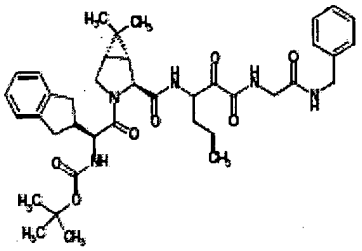


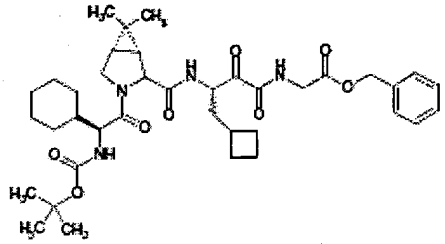


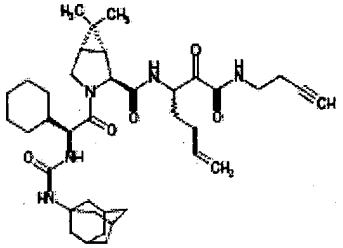


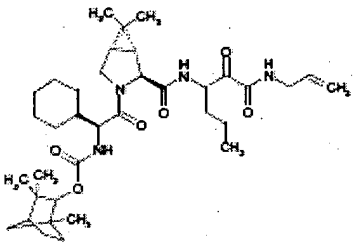


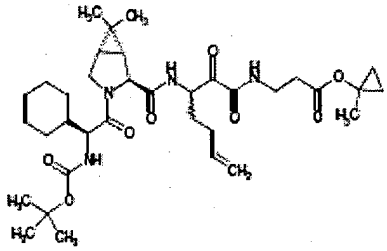


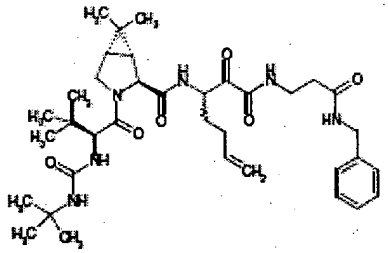


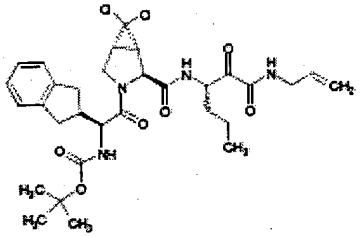


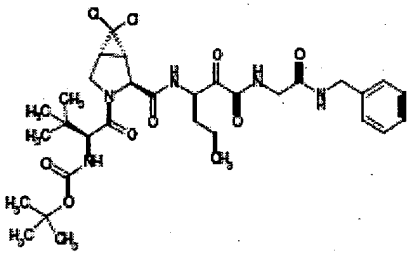


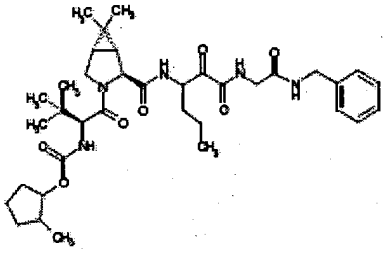


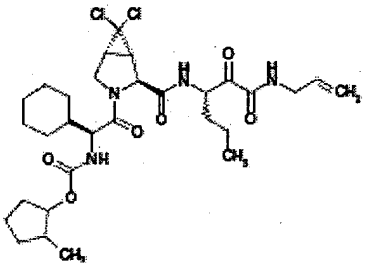


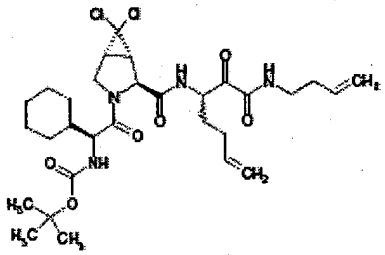


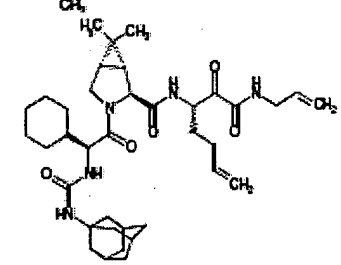


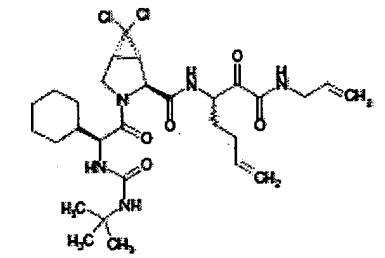


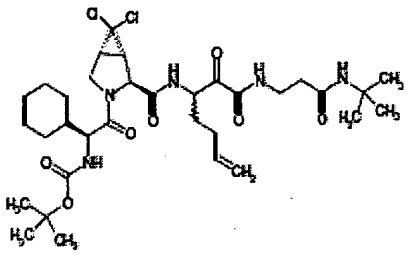


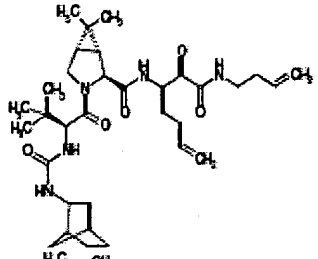


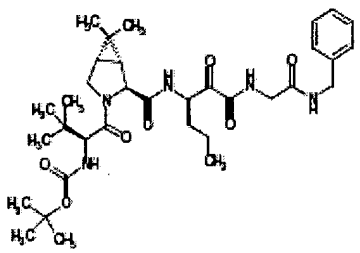


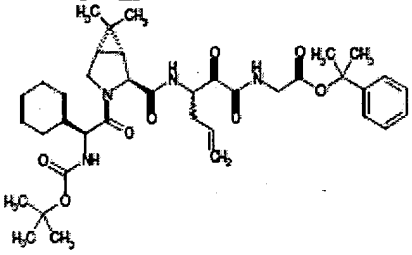


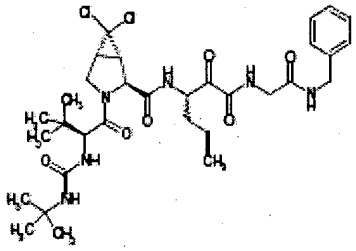


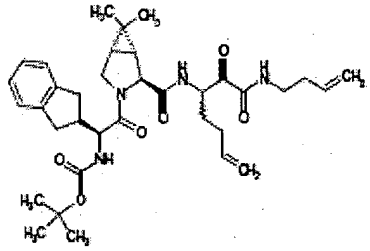


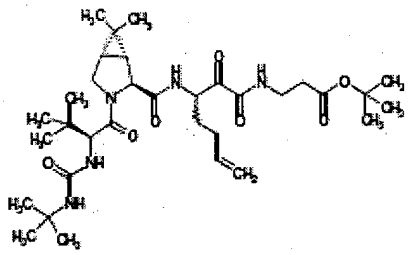


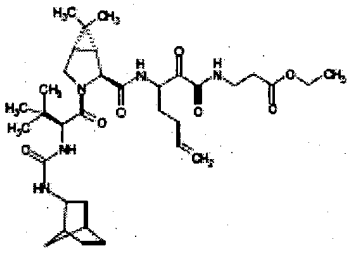


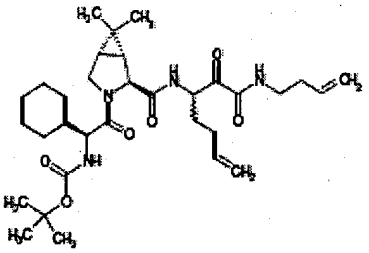


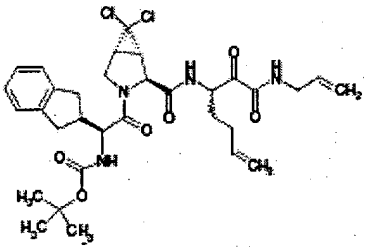


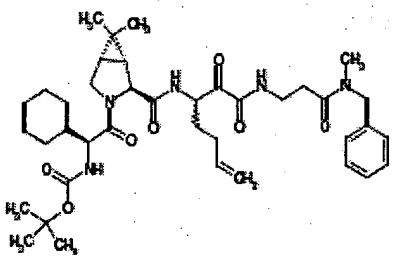


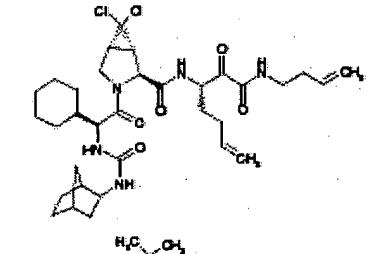


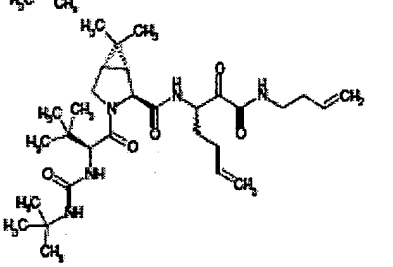




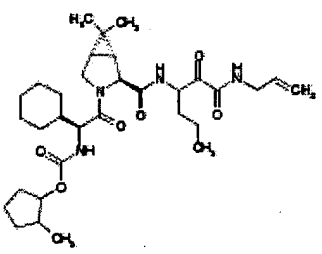


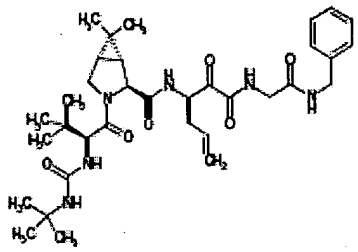


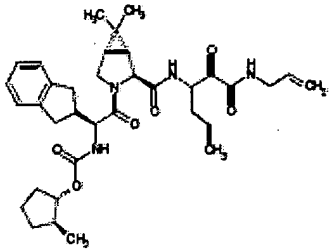


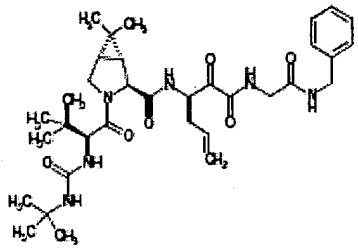


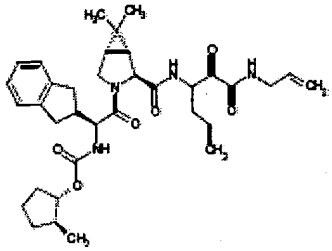


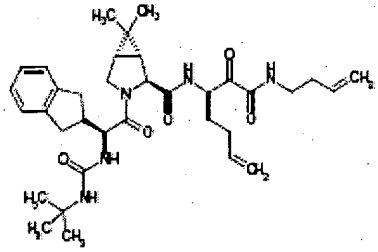


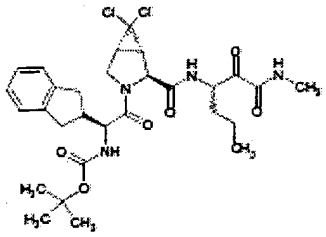


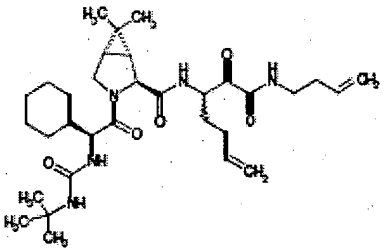


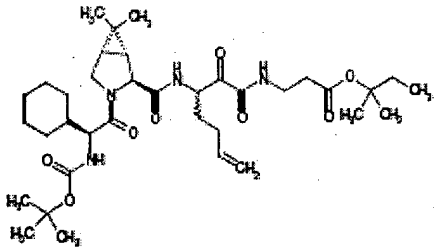


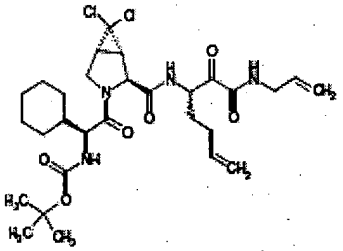


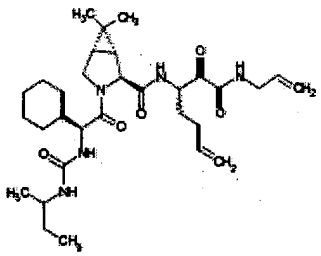


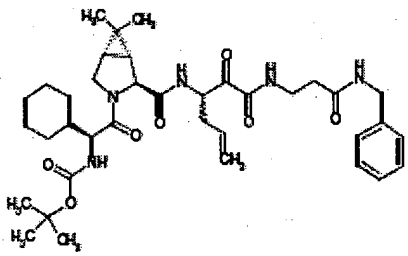


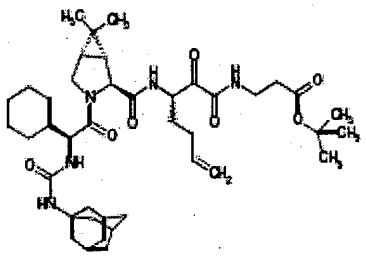


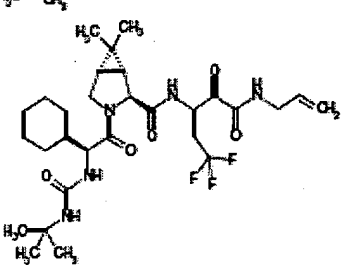


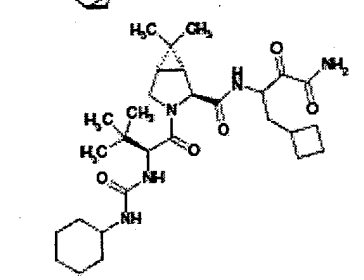


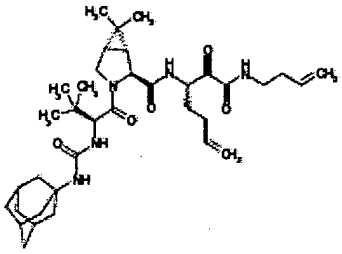


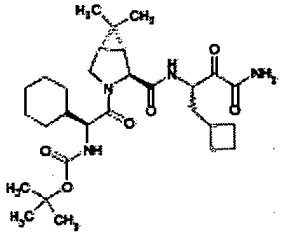


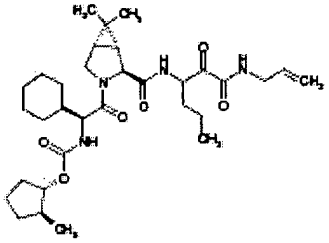


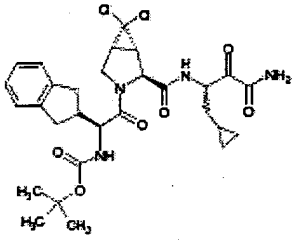


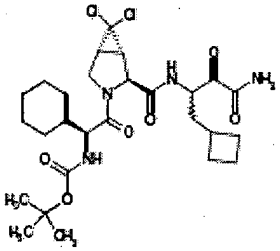


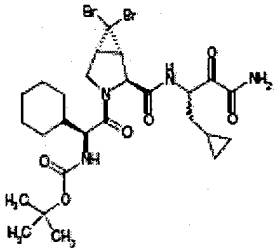


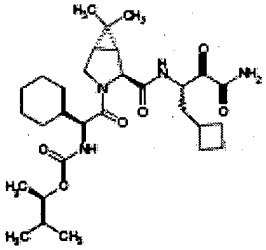


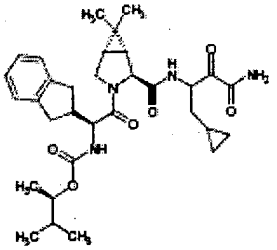


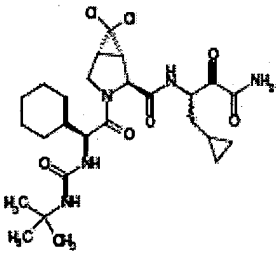


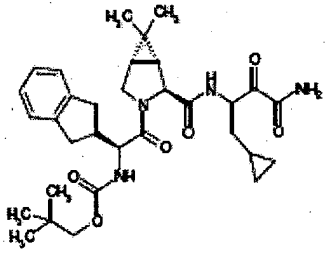


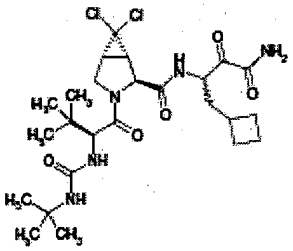


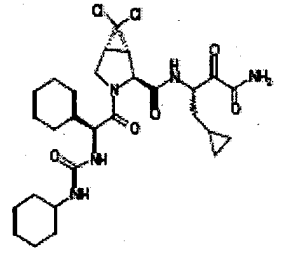


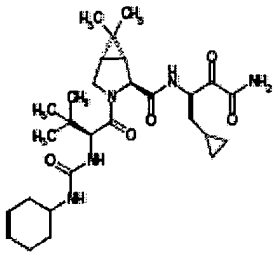


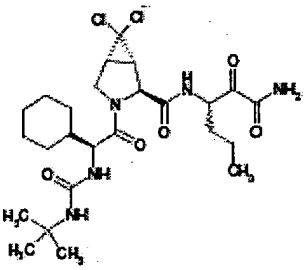


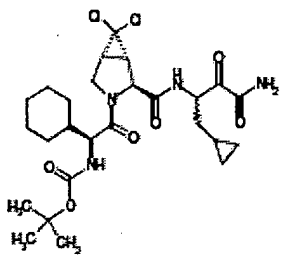


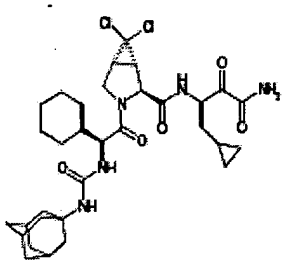


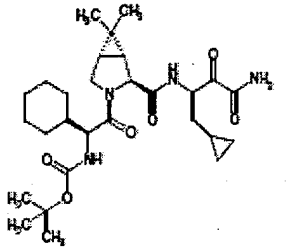


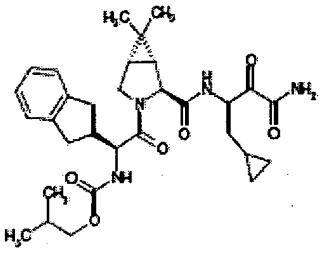


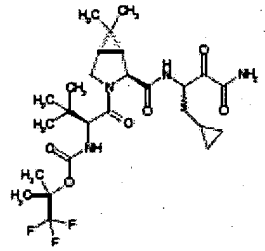


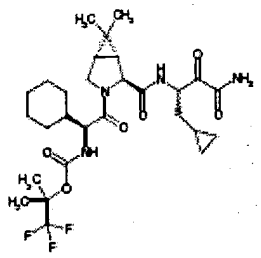


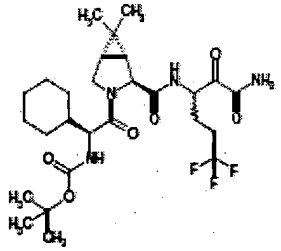


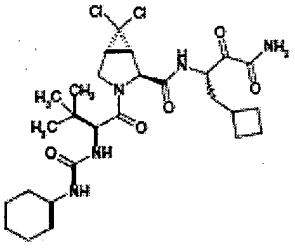


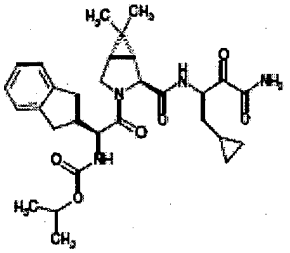


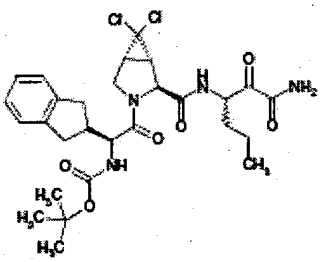


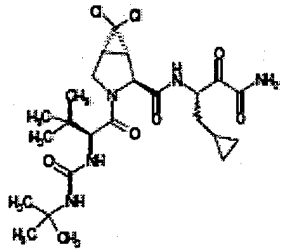


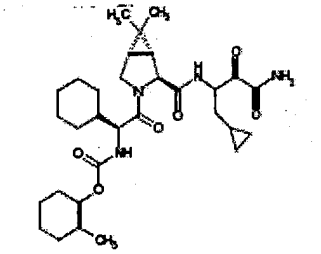


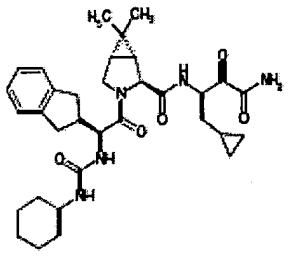


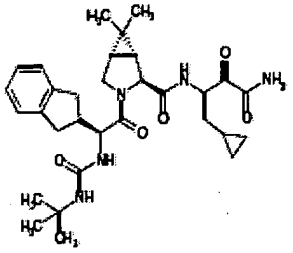


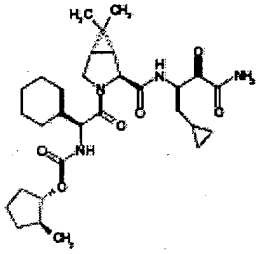


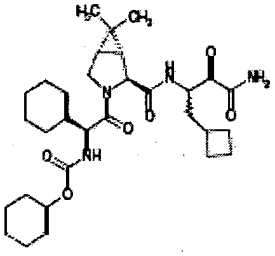


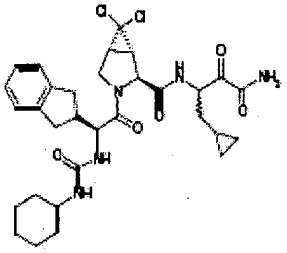


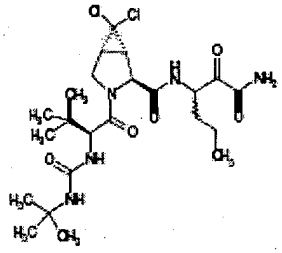


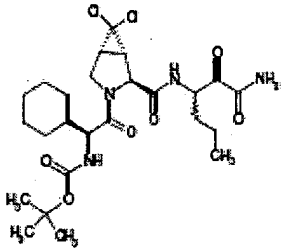


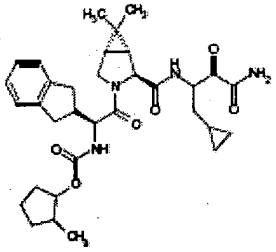


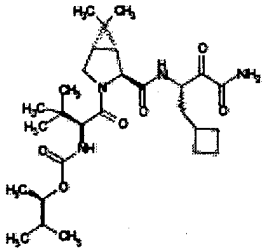


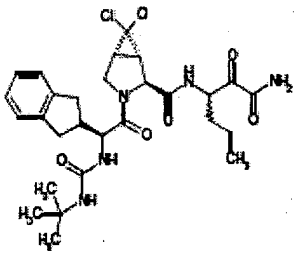


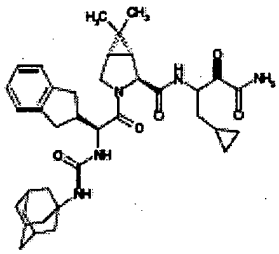


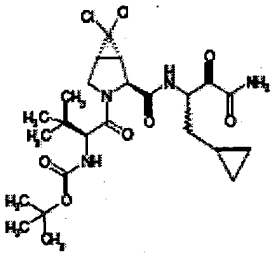


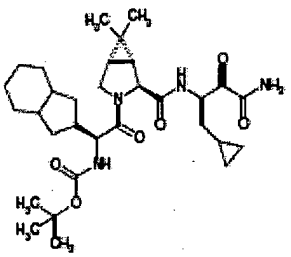


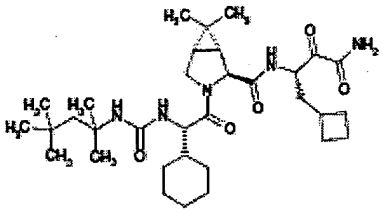


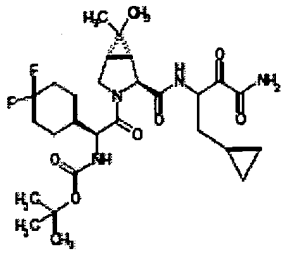


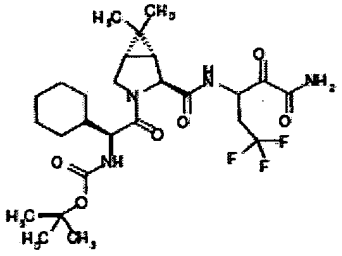


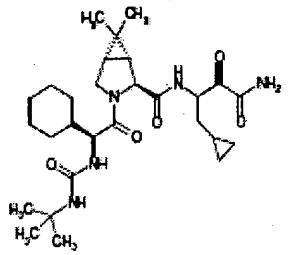


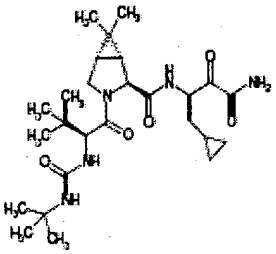


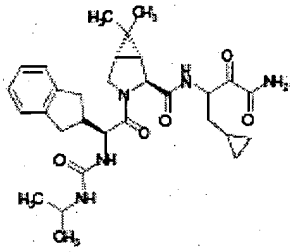


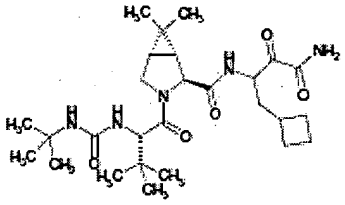


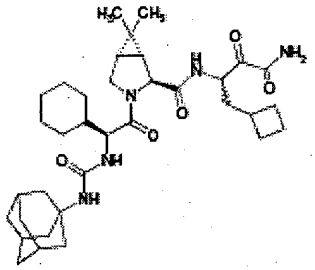


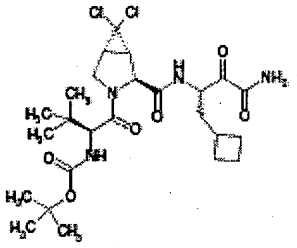


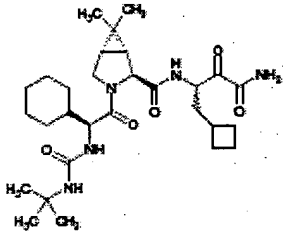


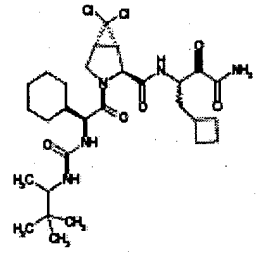


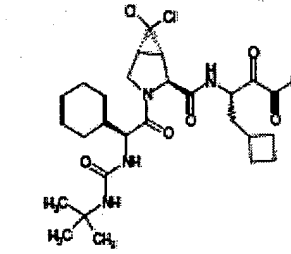


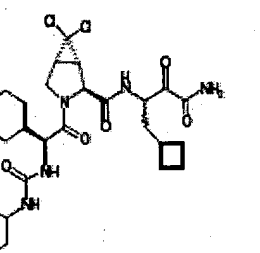






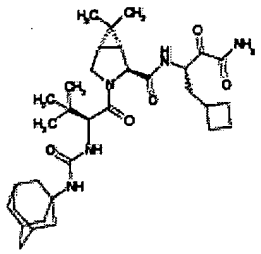


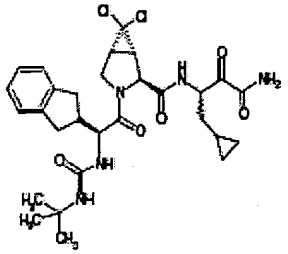


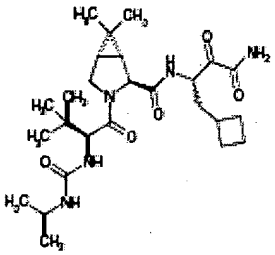


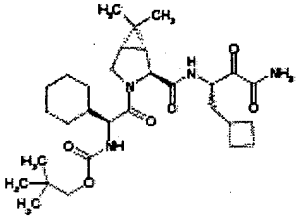


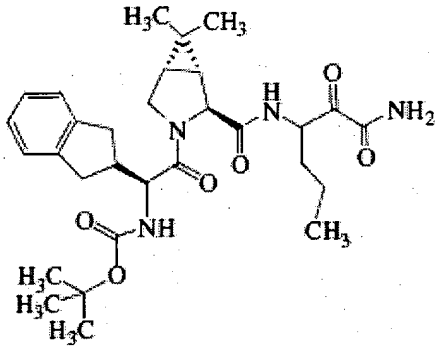


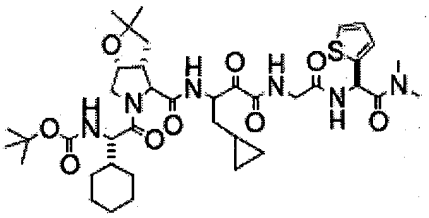


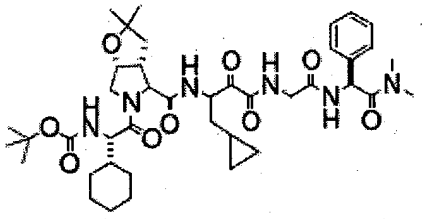


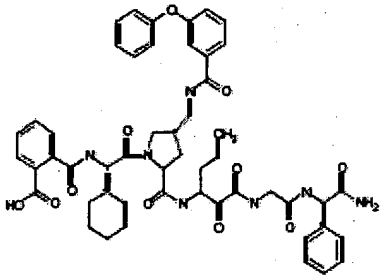


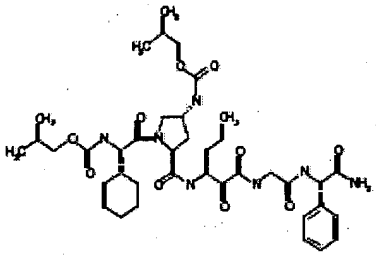


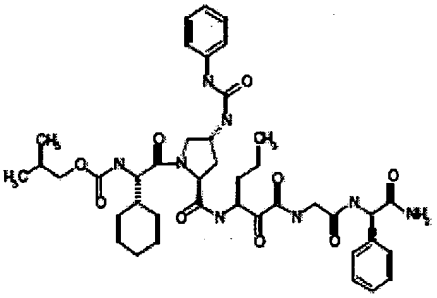


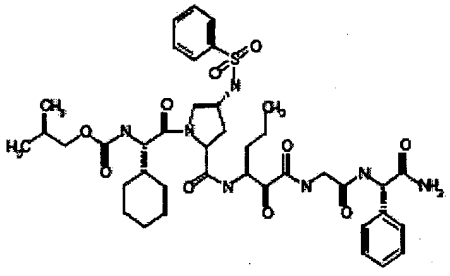


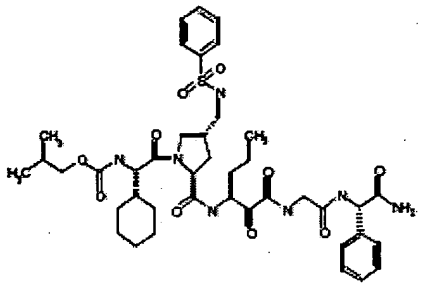


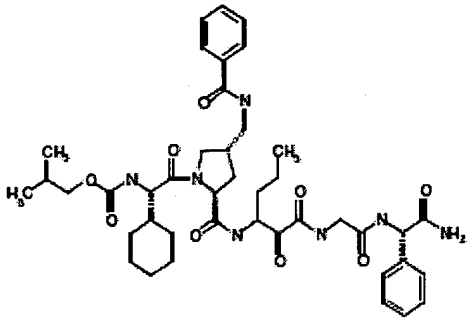


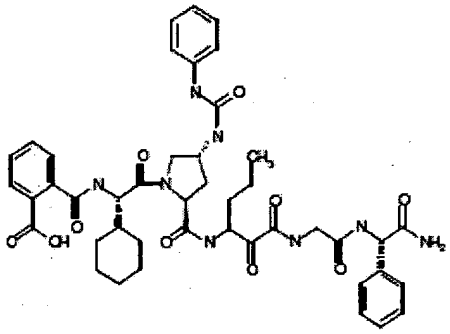


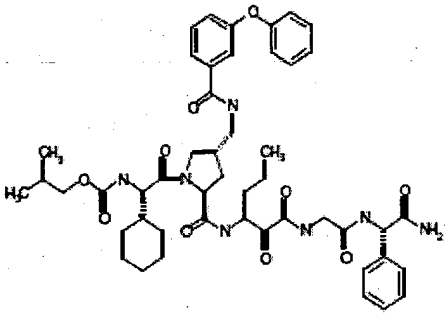


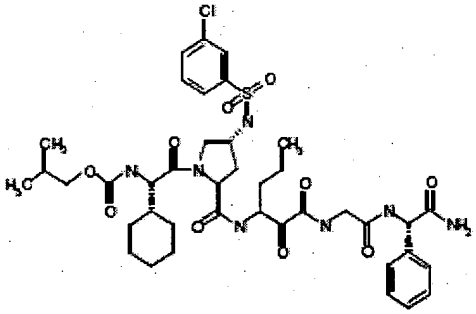


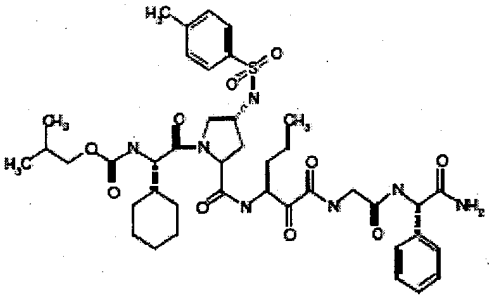


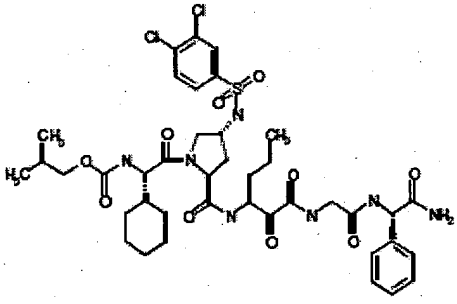


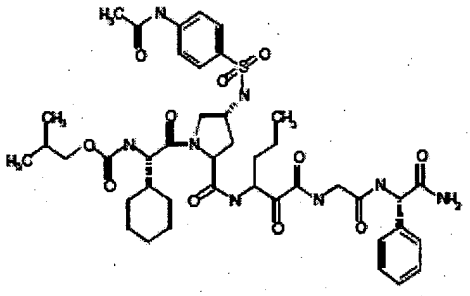


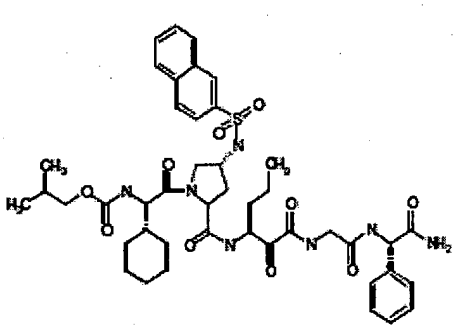


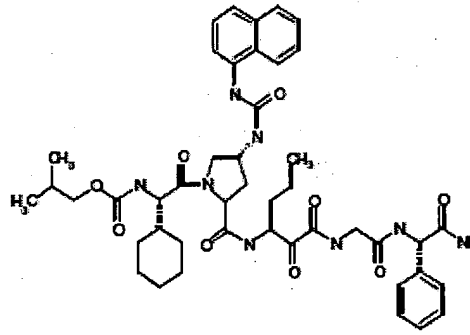


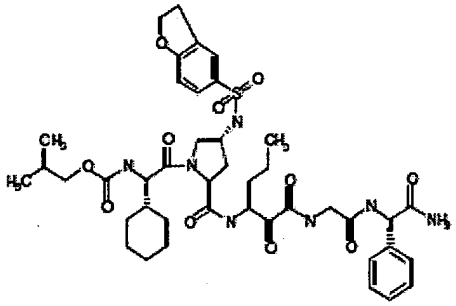


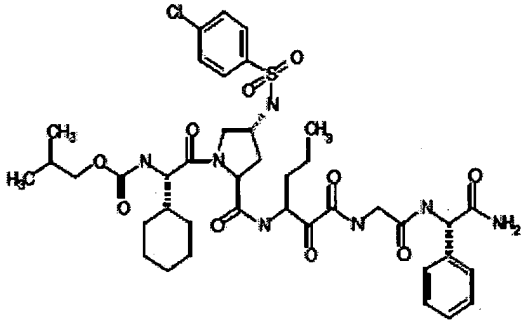


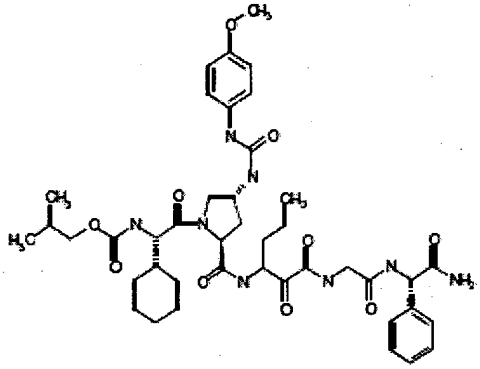


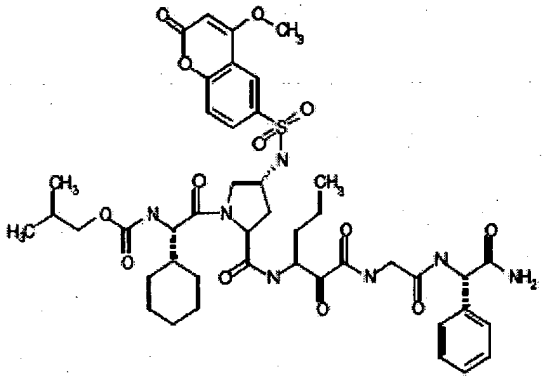


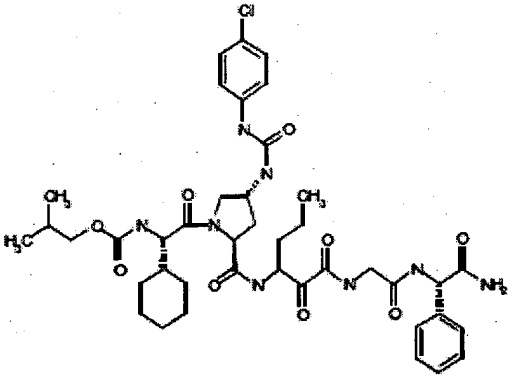


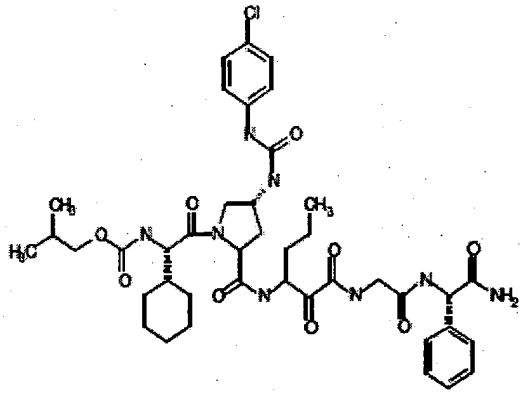


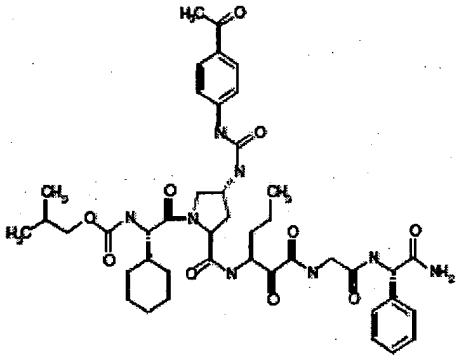


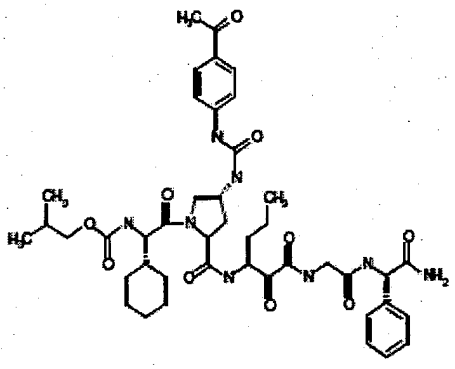


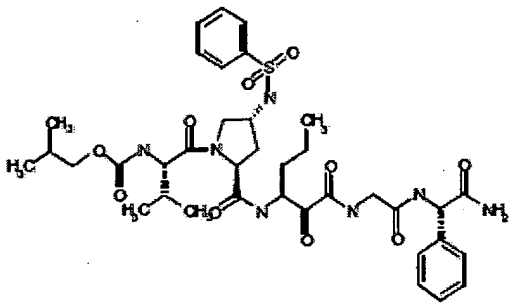


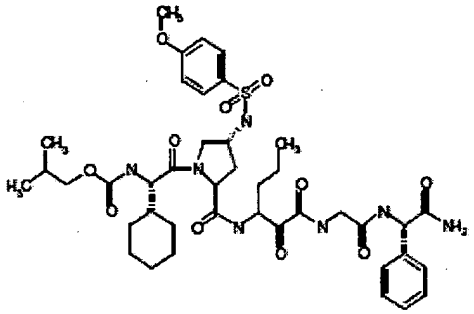


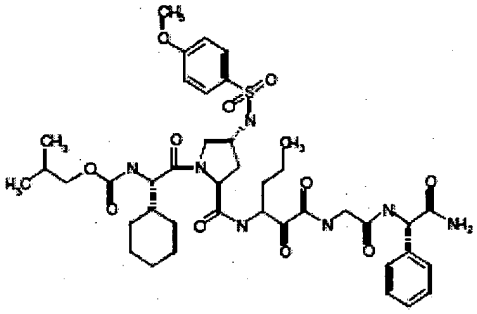


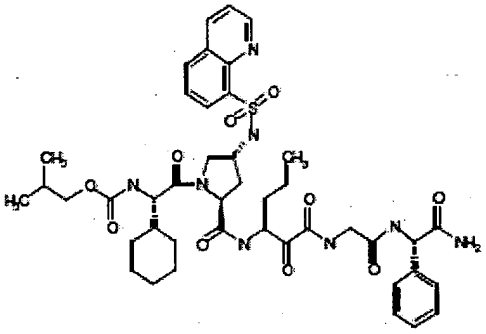


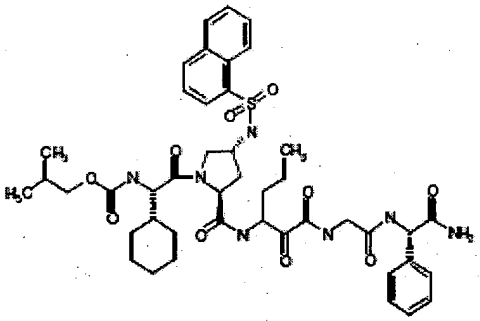


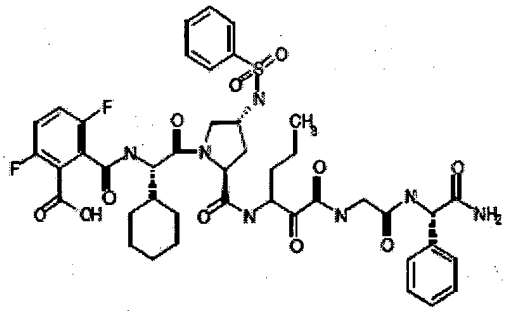


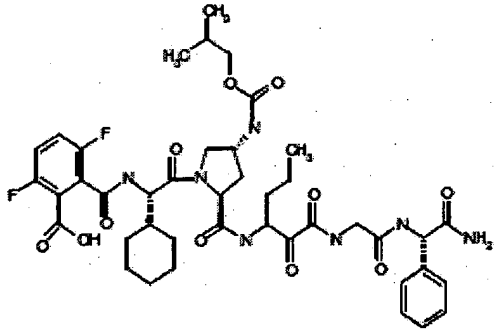


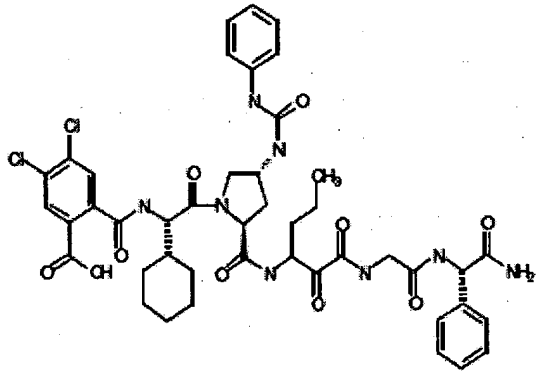


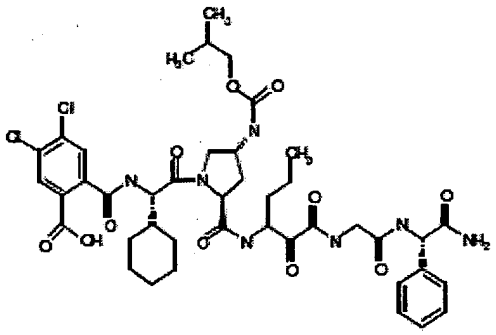


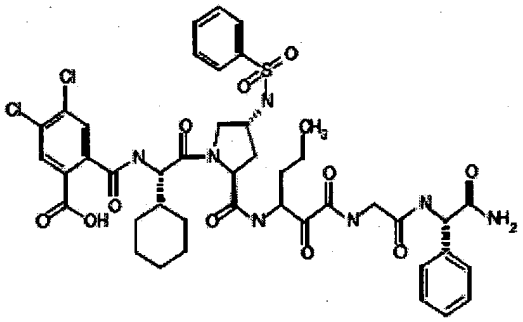


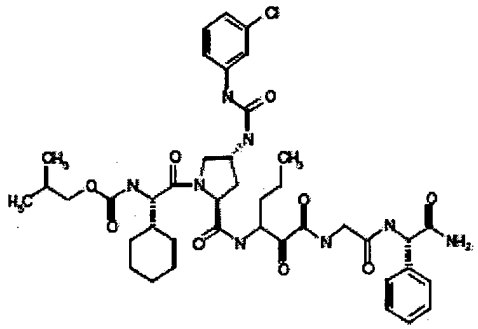


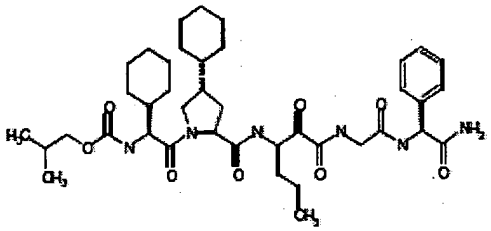


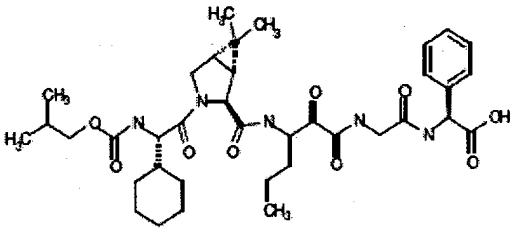


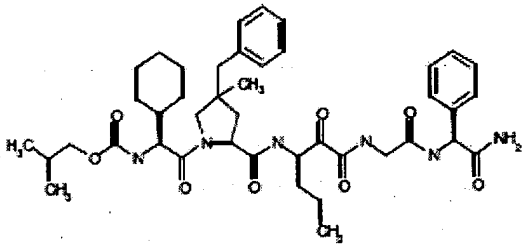


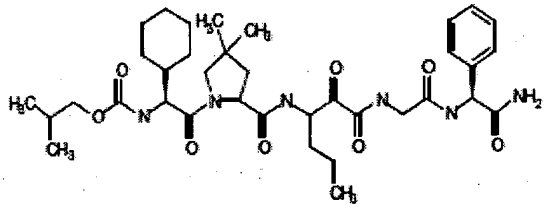


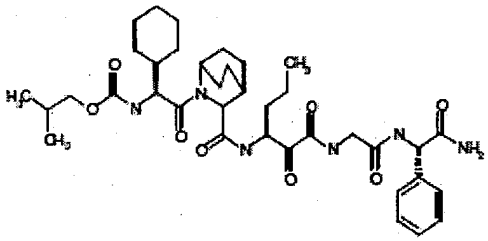


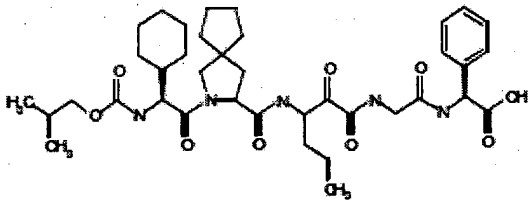


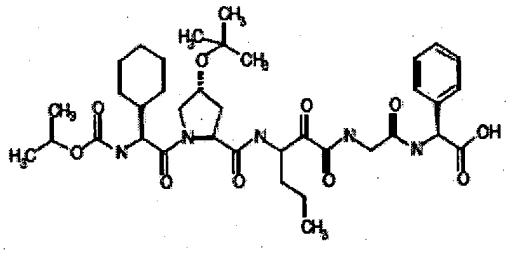


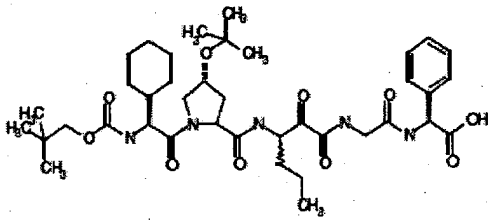


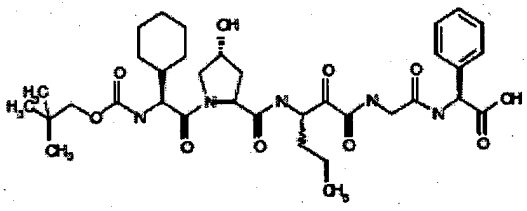


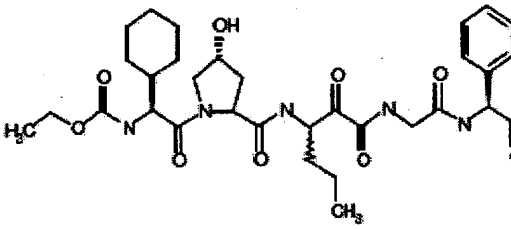


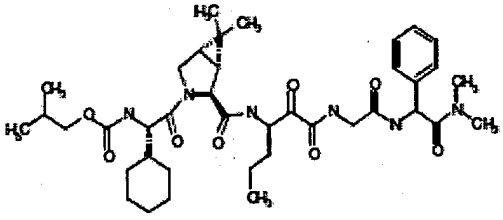


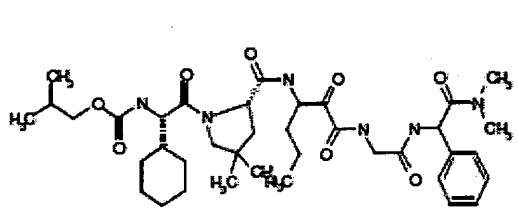


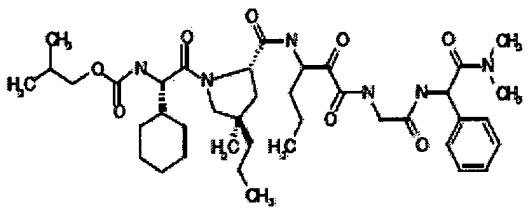


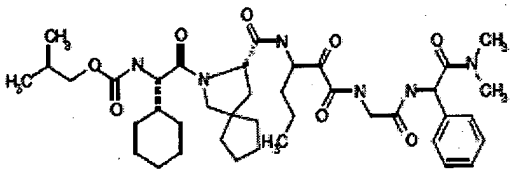


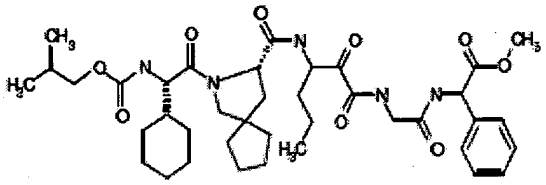


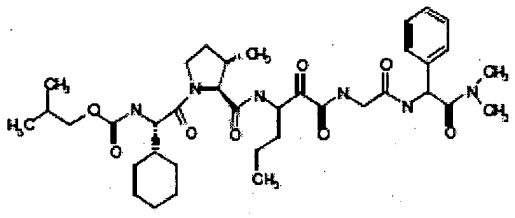


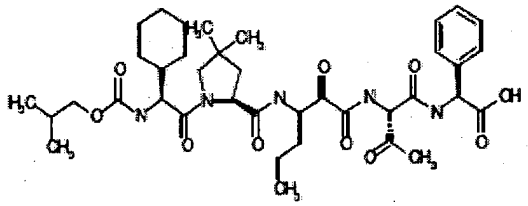


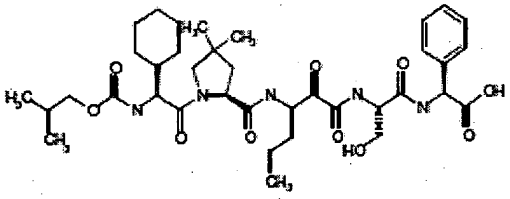


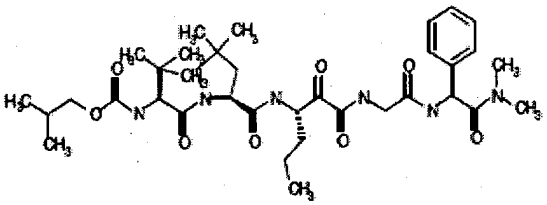


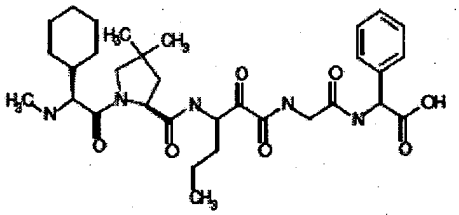


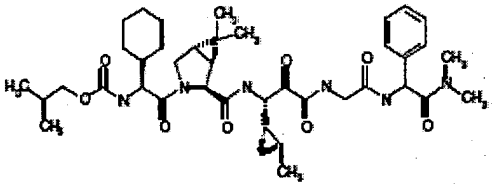


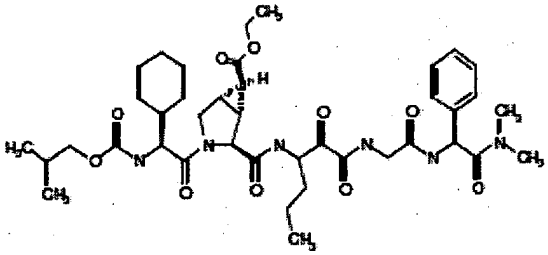


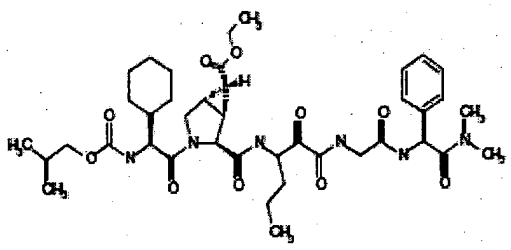


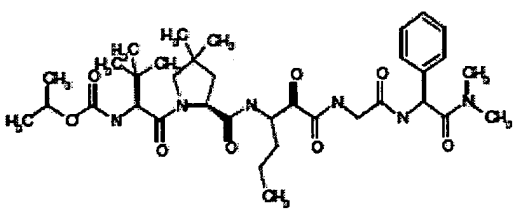


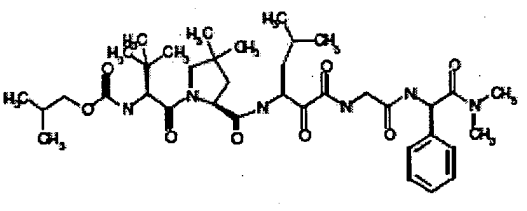


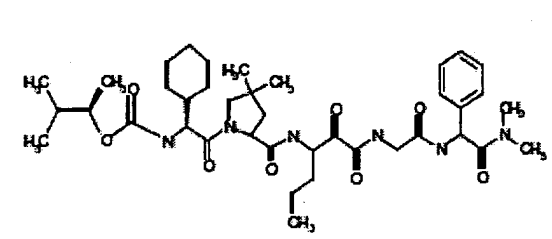


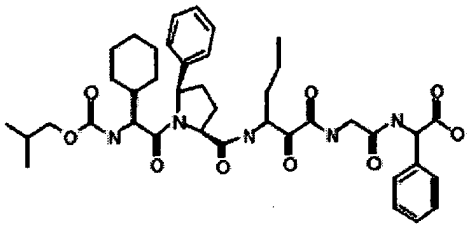


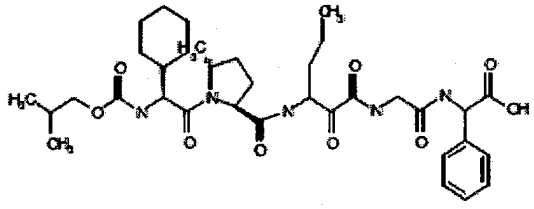


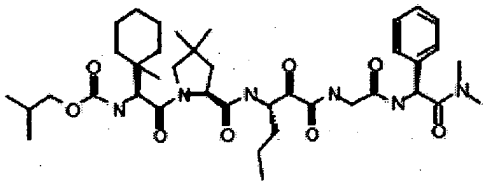


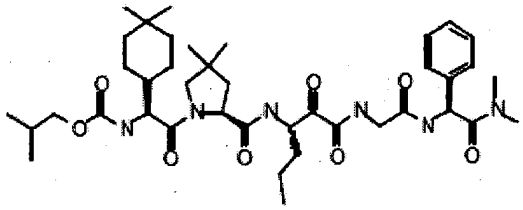


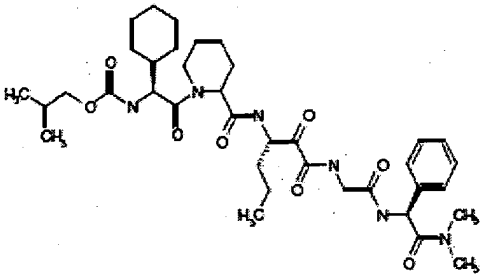


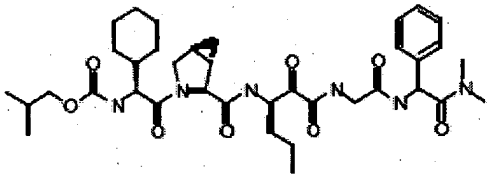


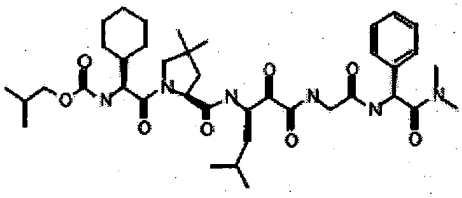


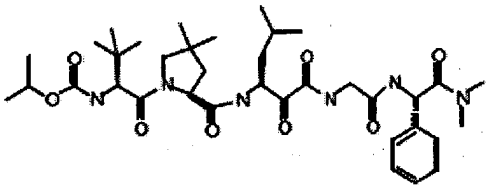


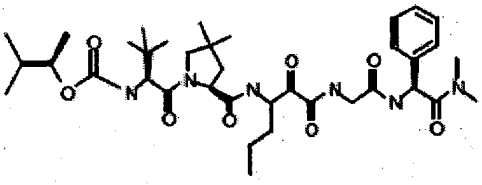


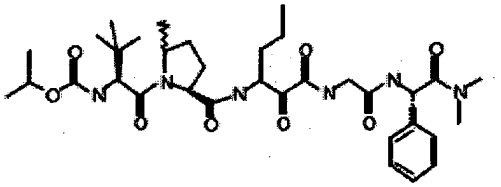


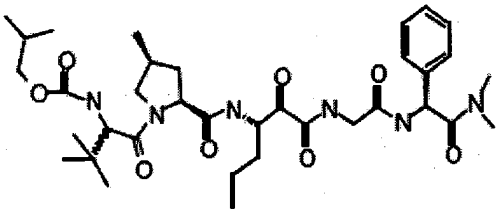


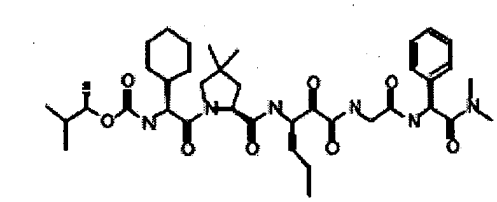


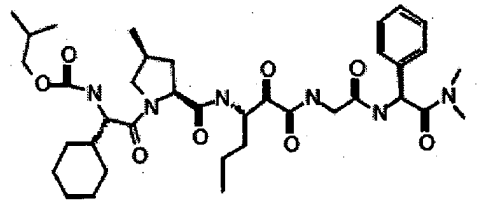






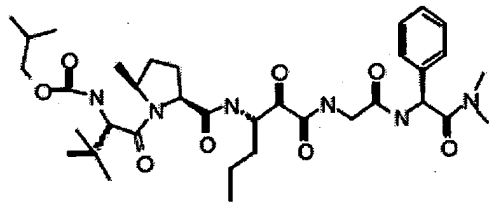
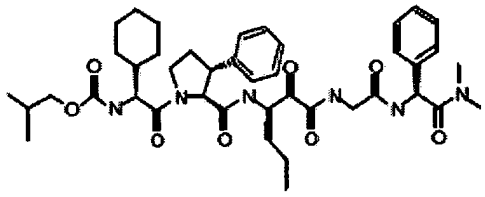
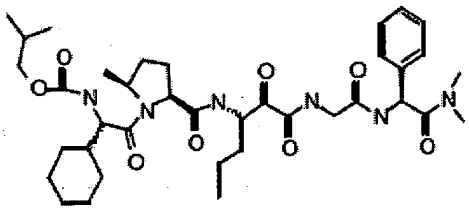
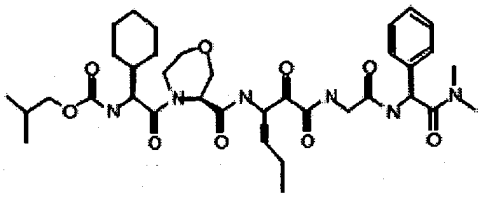
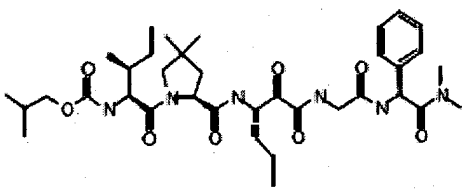
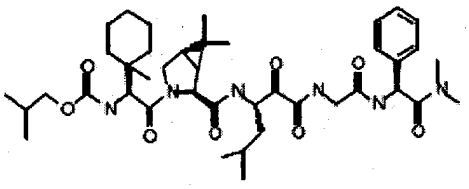
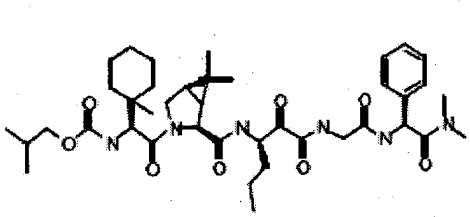
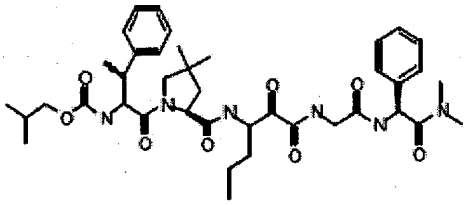
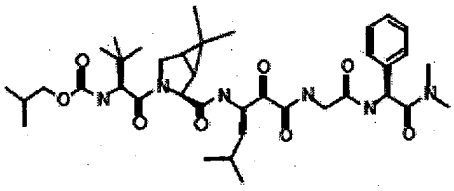
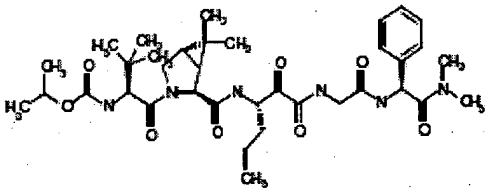
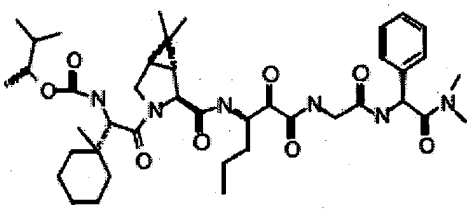
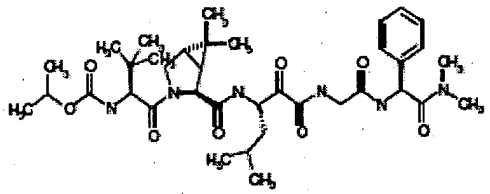
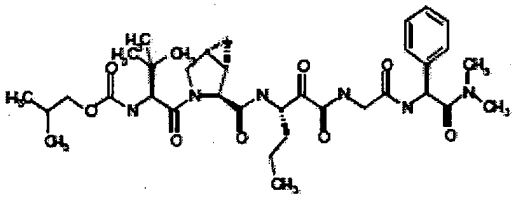
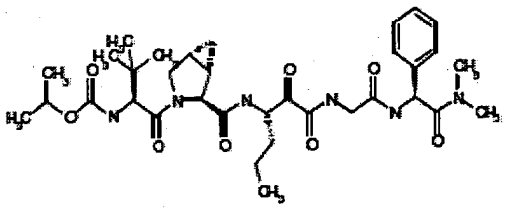
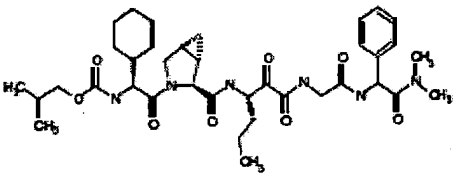
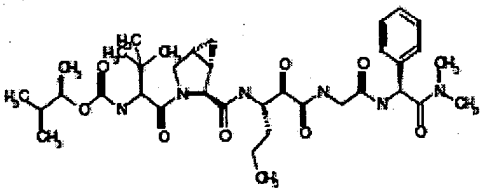


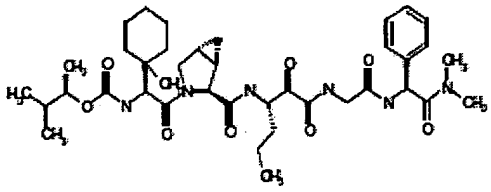


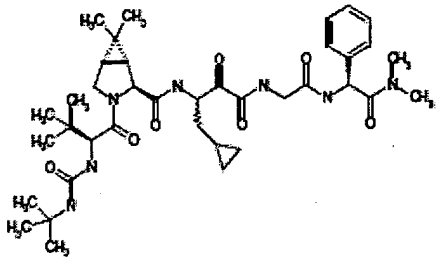


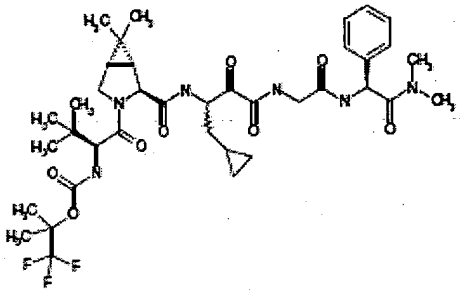


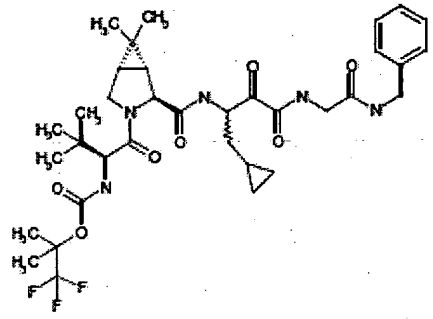


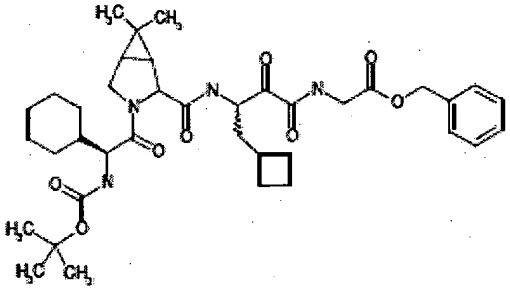

















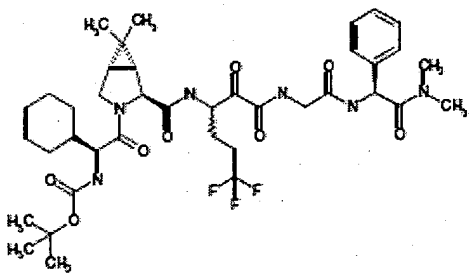


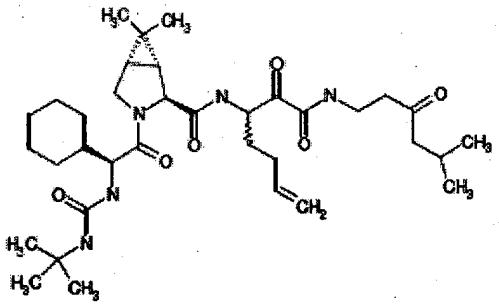


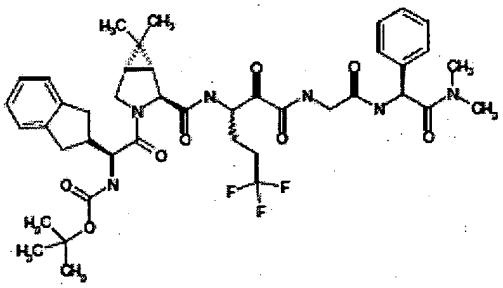


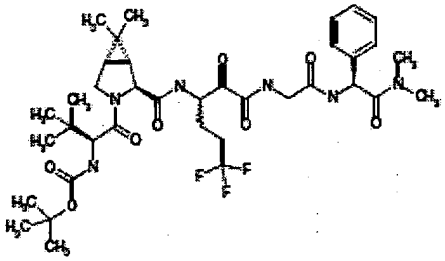


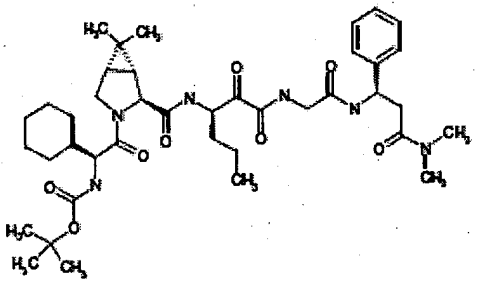


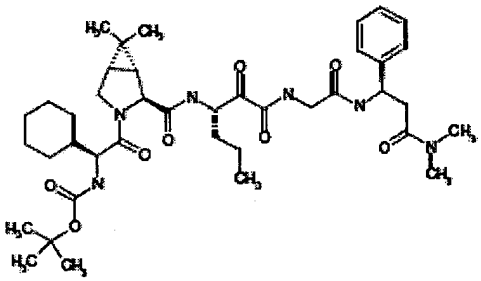


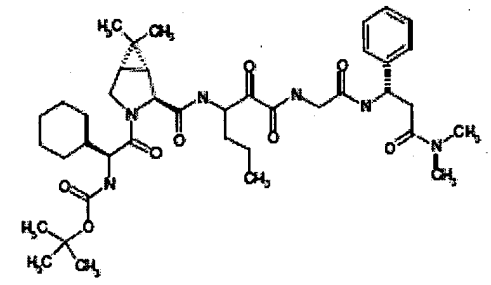


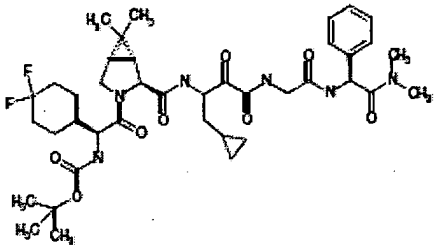


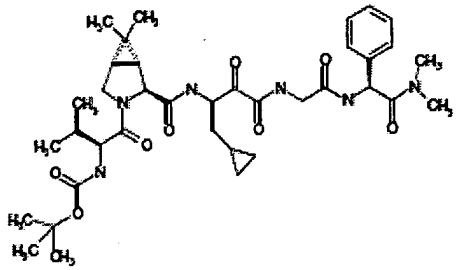


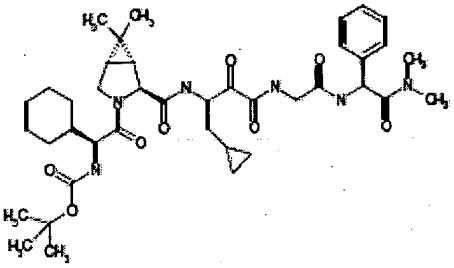


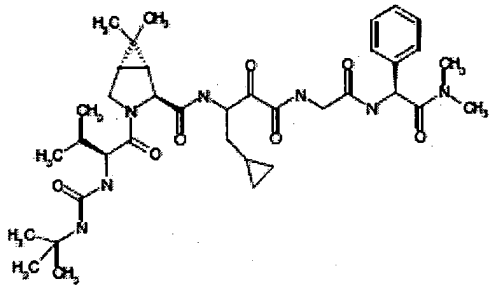


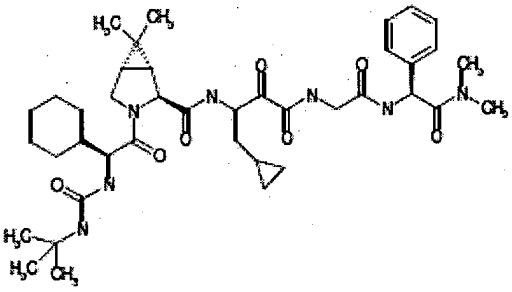


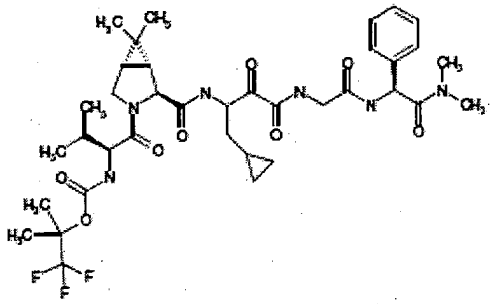


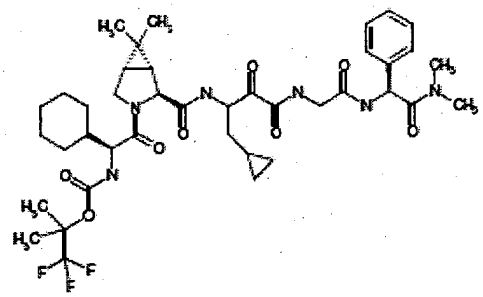


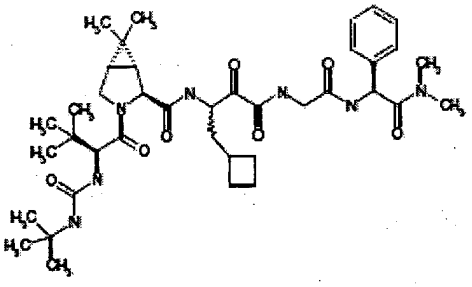


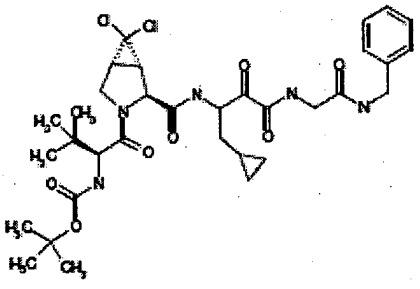


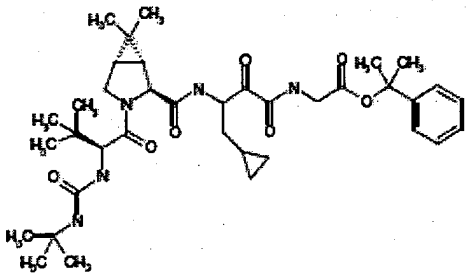


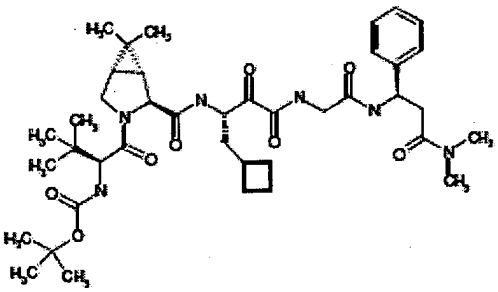


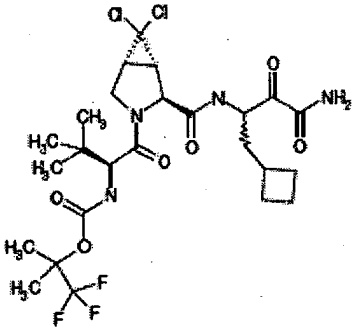


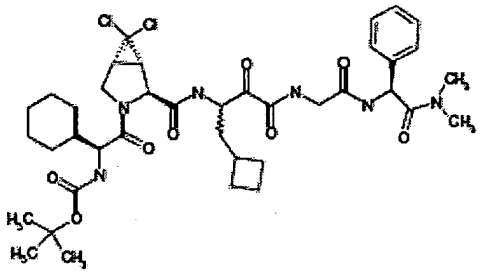


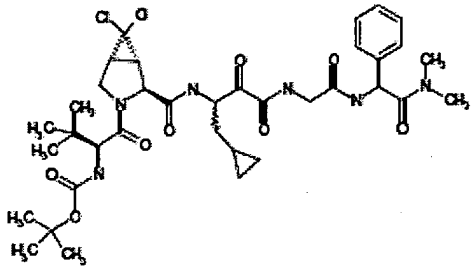


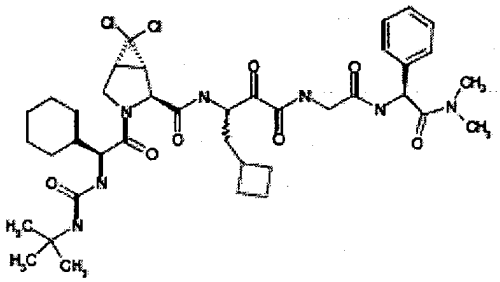


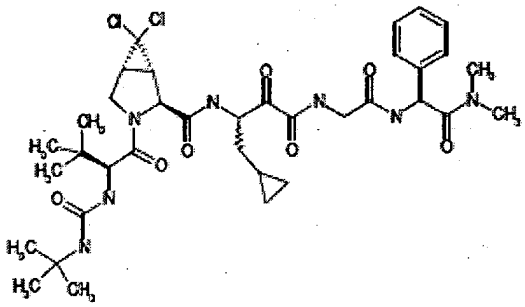


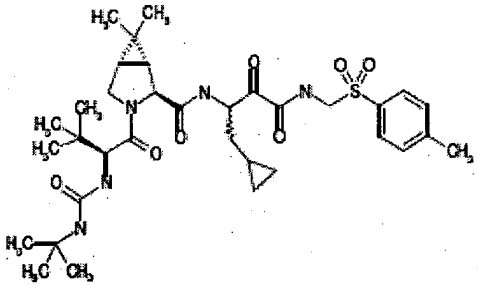


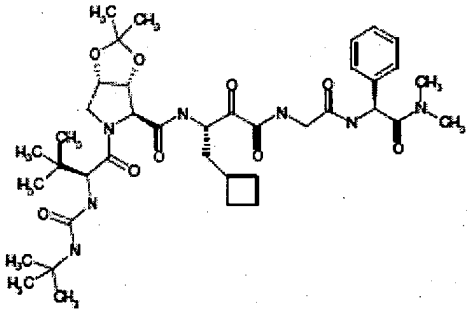


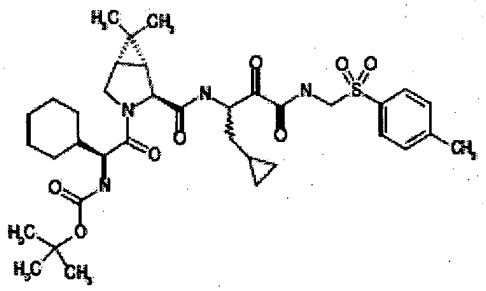


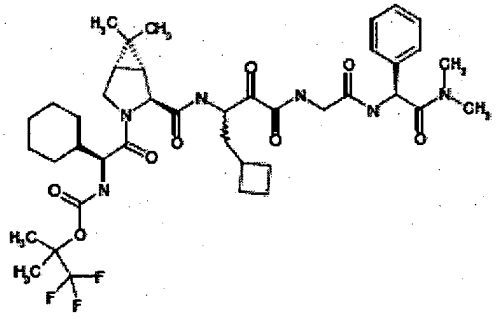


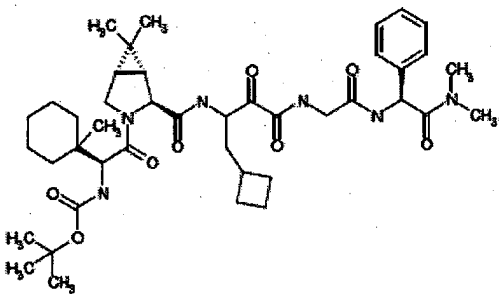


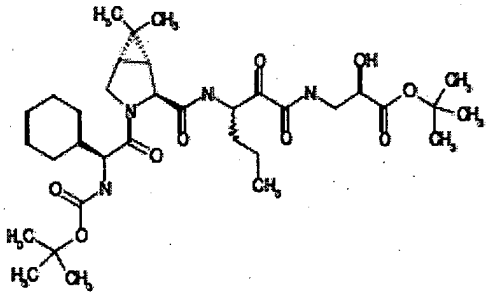


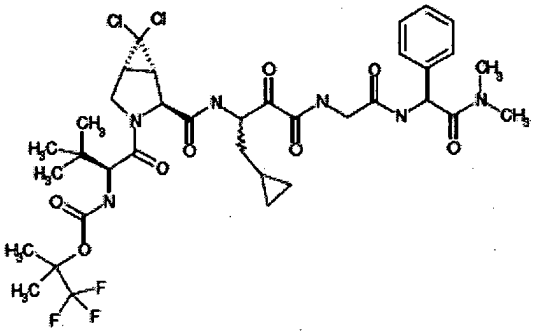


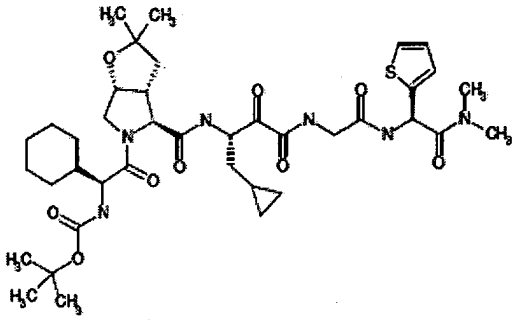


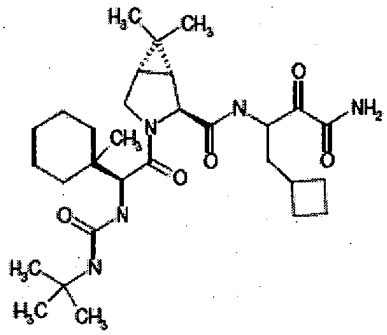


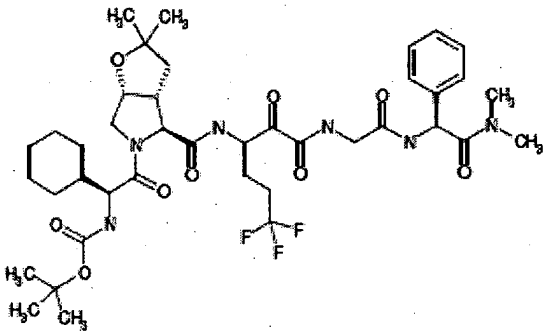


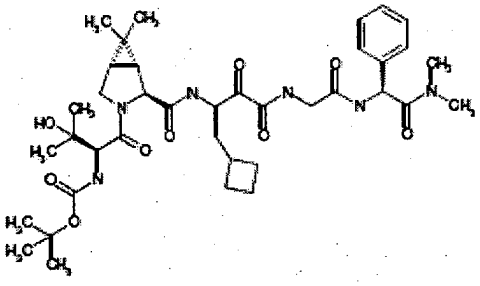


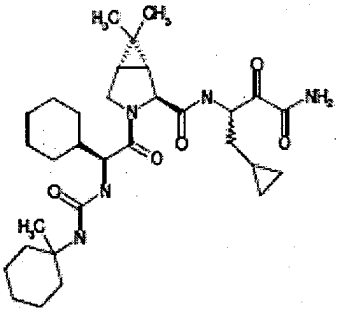


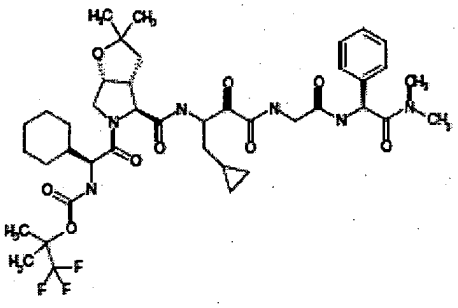


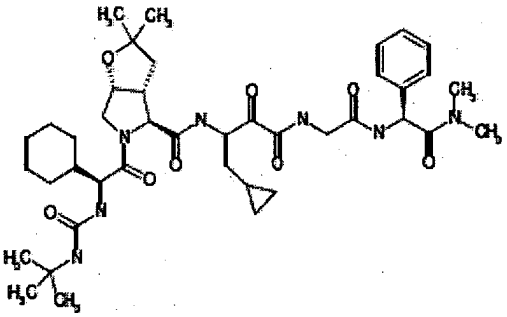


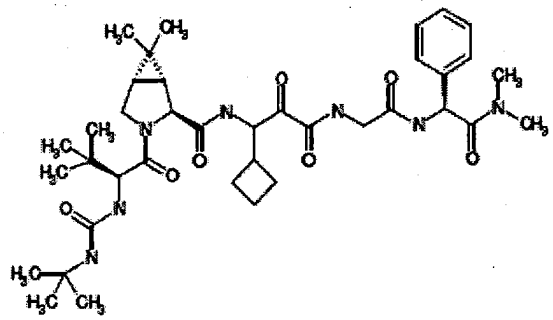


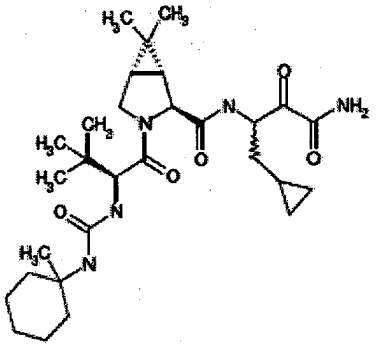


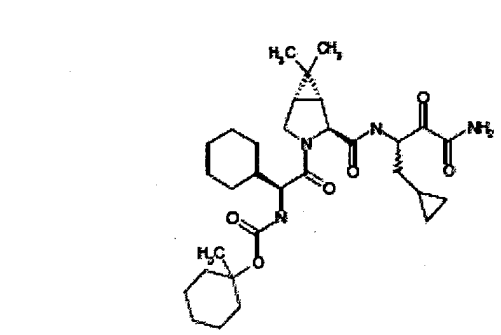


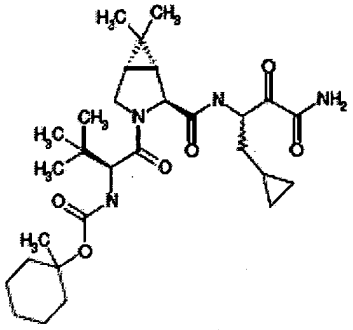


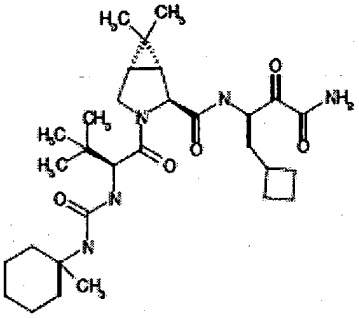


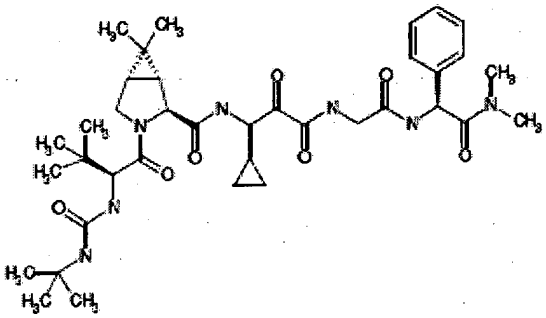


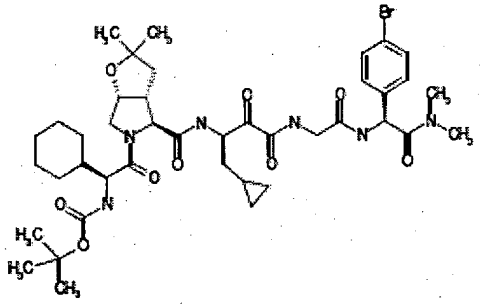


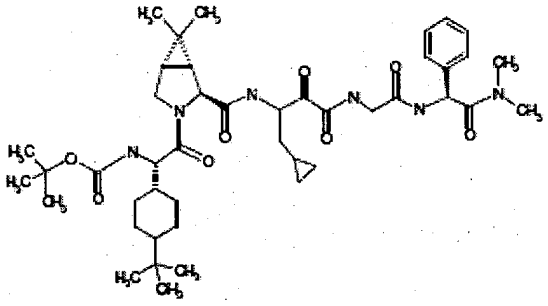


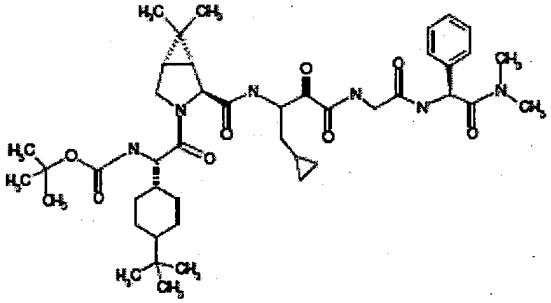


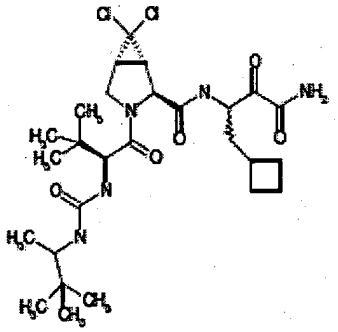


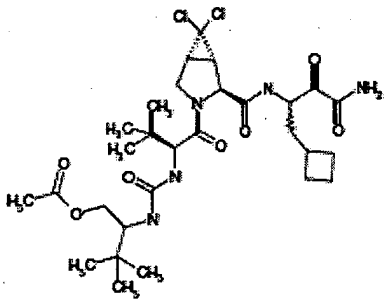


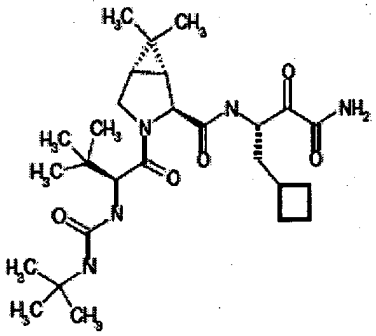


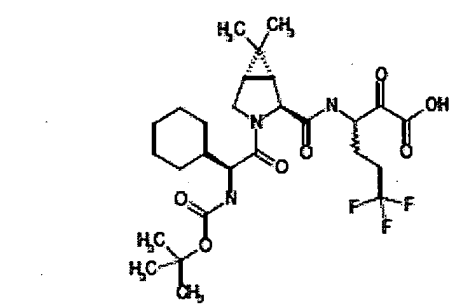


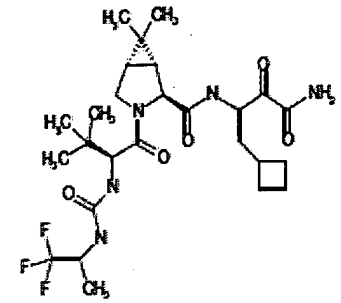


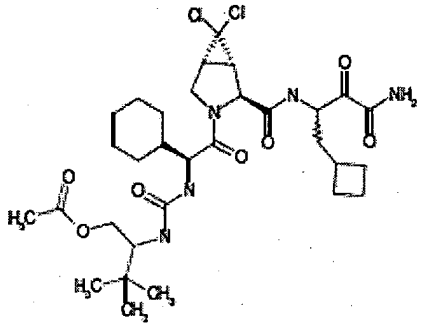


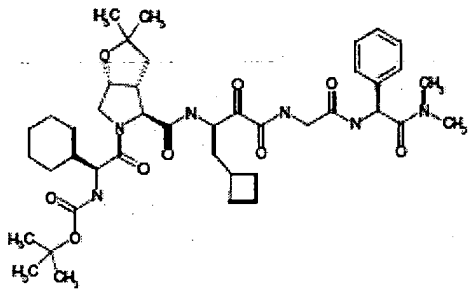


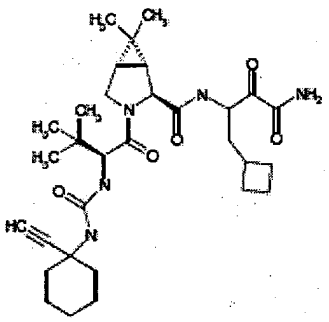


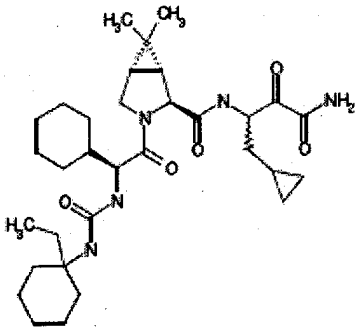


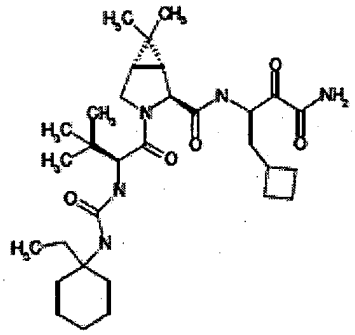


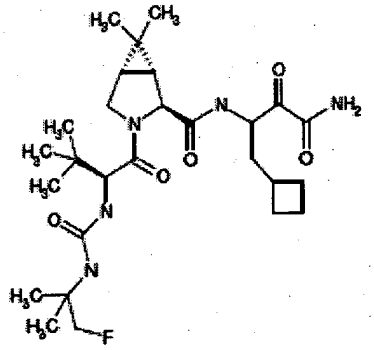


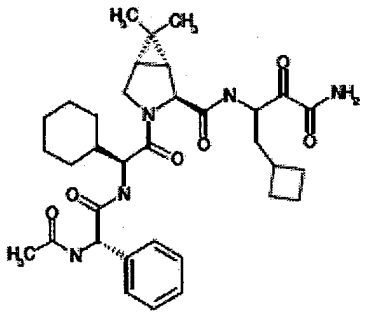


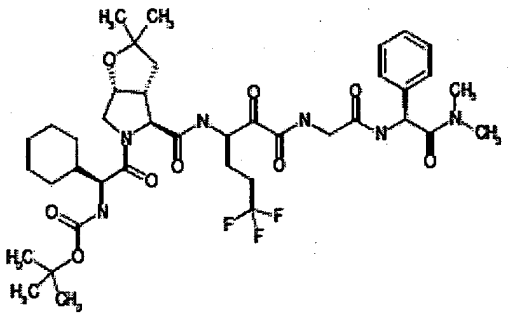


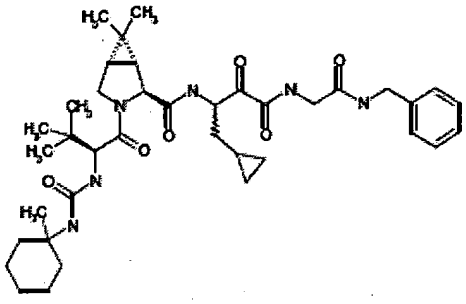


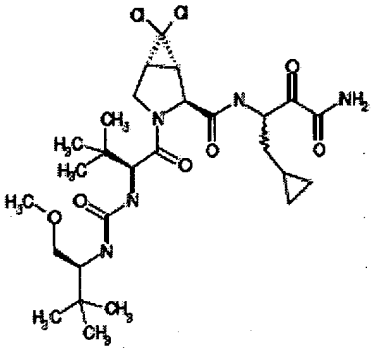


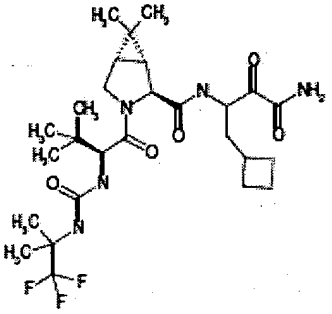


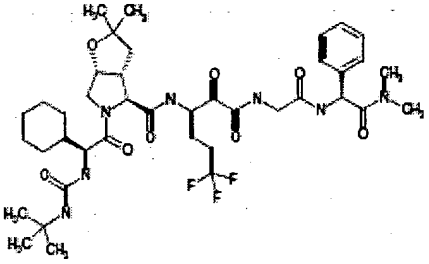


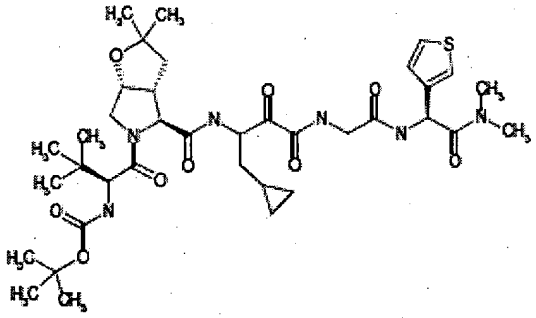


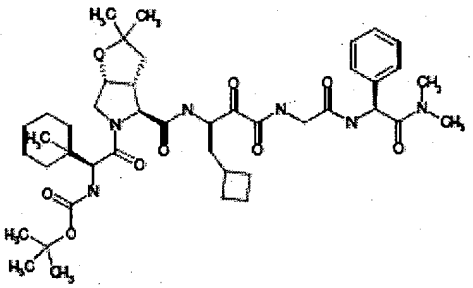


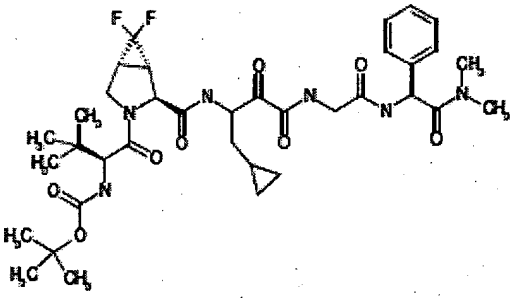


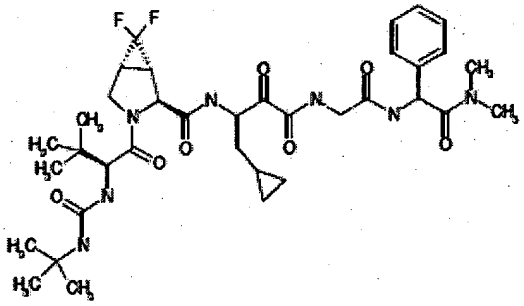


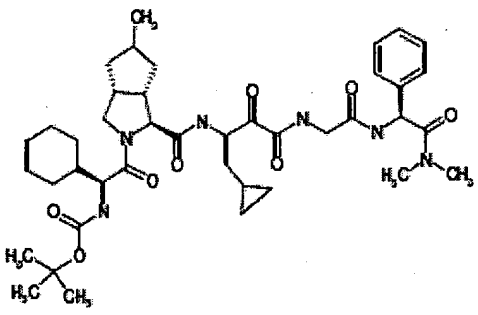


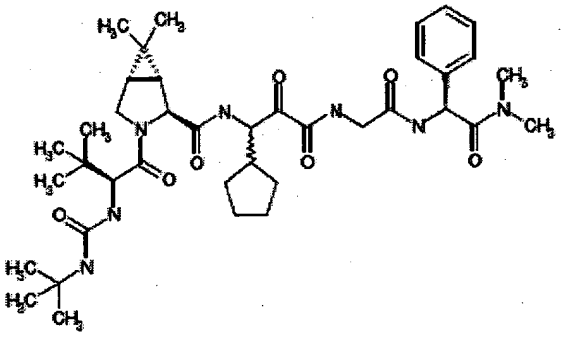


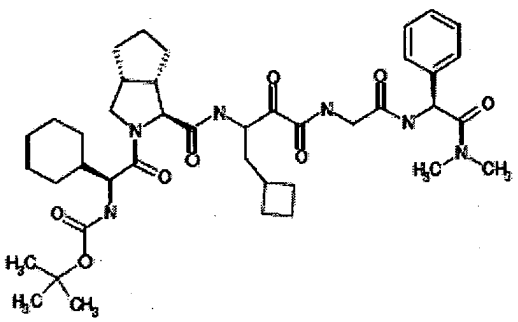


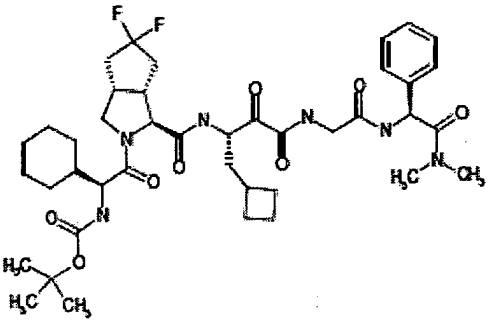


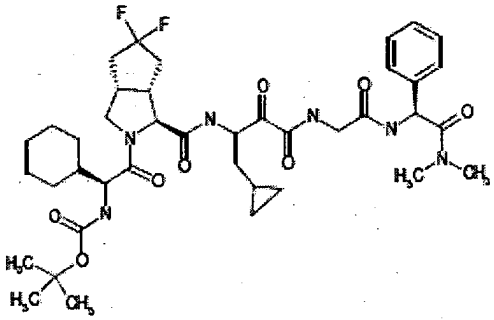


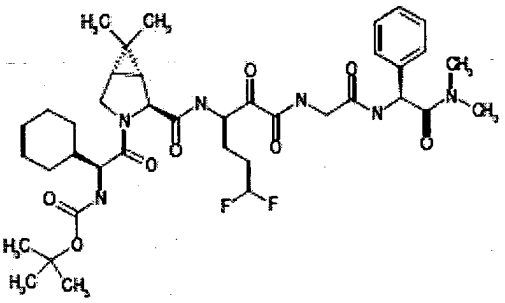


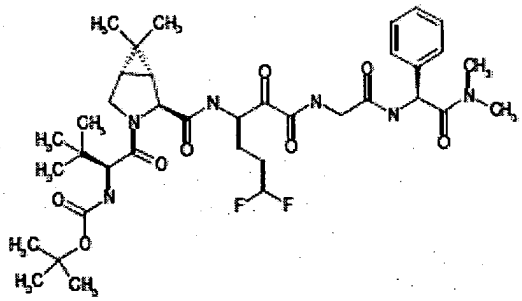


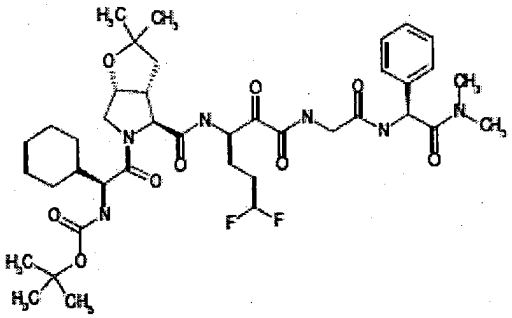


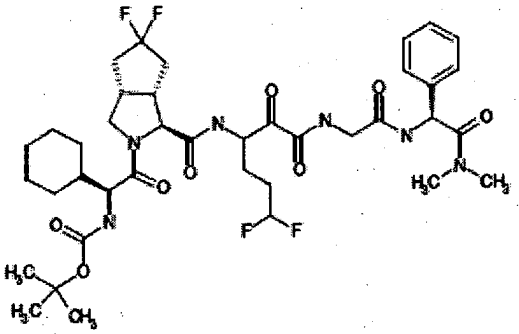


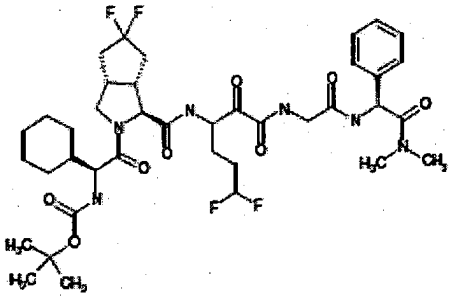


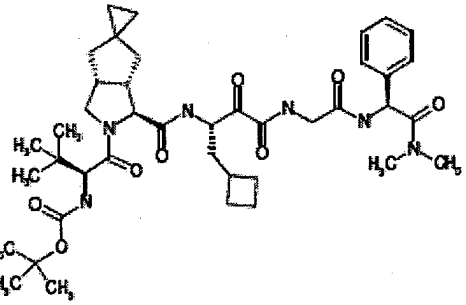


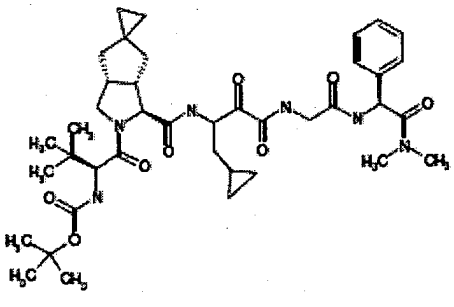


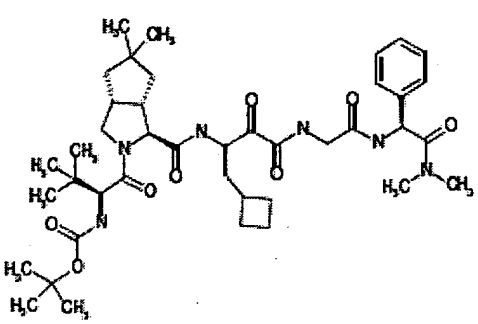


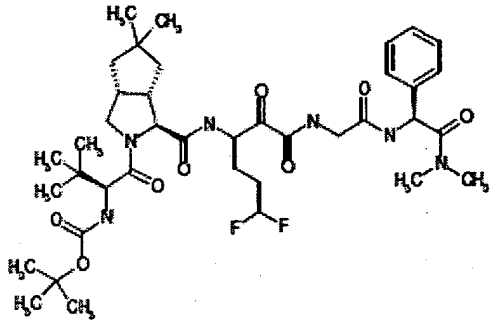


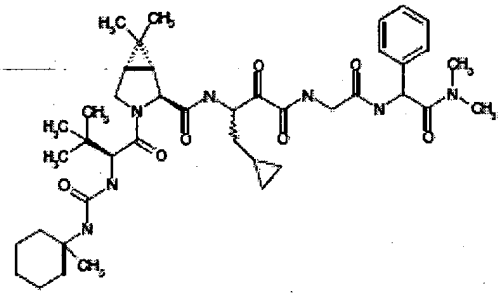


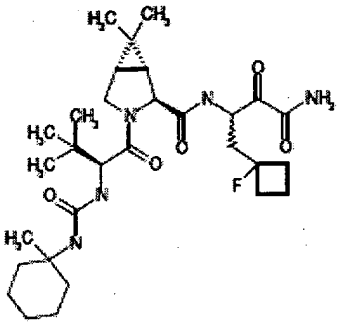


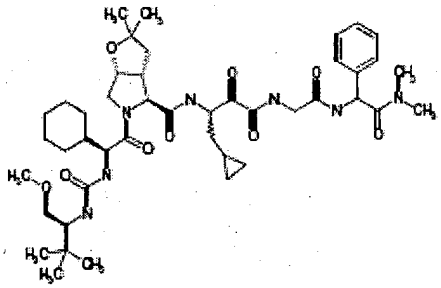


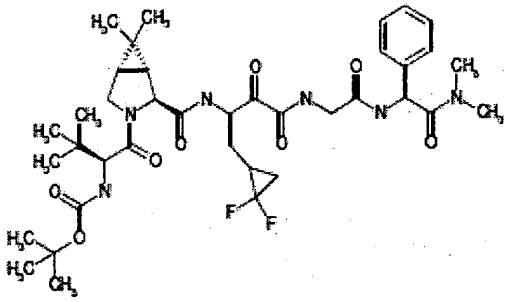


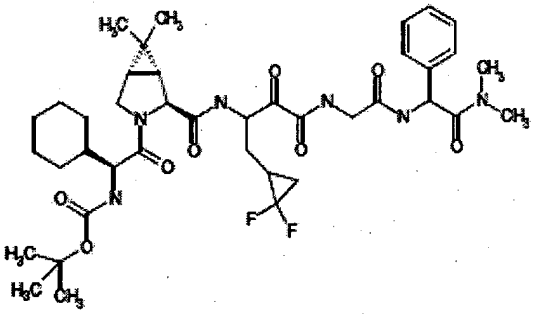


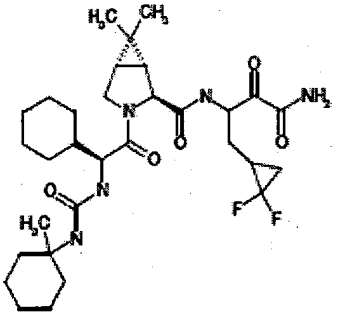


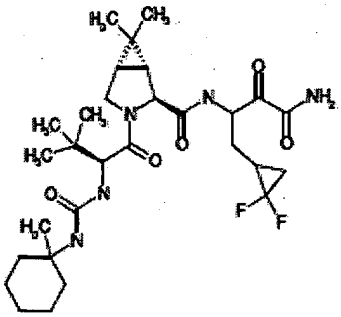


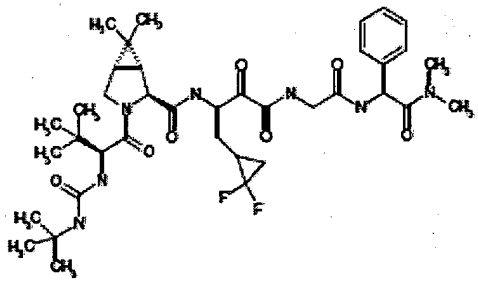


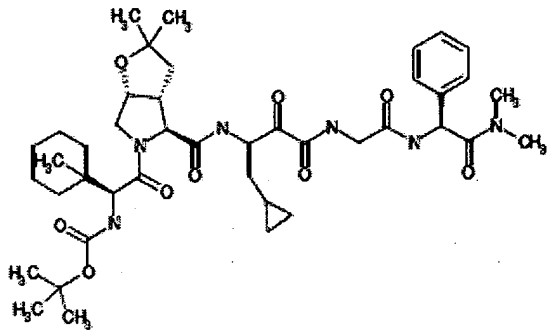


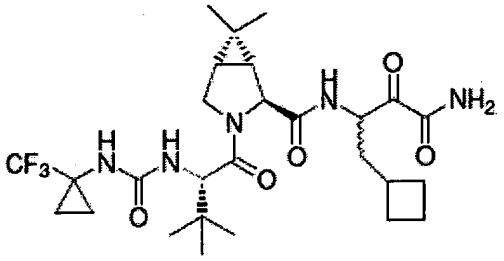






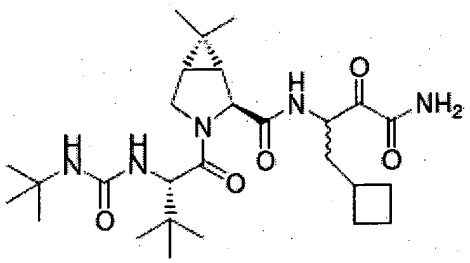






ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

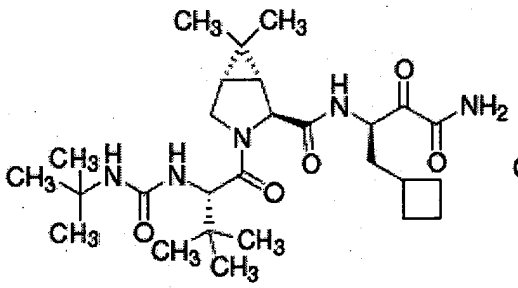
Em uma modalidade, o inibidor de HCV protease é selecionado do grupo consistindo em



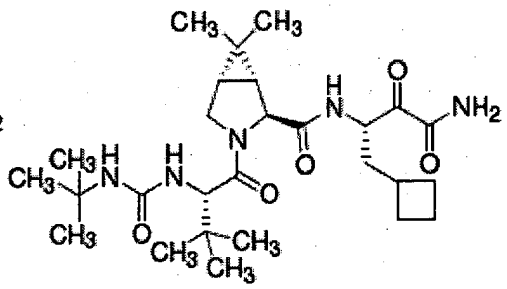
Fórmula Ia

e sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes.

O composto de fórmula Ia foi recentemente separado em seus isômero/diastereômeros de Fórmulas Ib e Ic. Em uma modalidade, o inibidor de HCV protease é selecionado do grupo consistindo no composto de fórmula Ic e sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes como um potente inibidor de HCV NS3 serina protease.



Fórmula Ib



Fórmula Ic

O nome químico do composto de fórmula Ic é (1R,2S,5S)-N-[(1S)-3-amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[(2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida.

Processos para preparação de compostos de fórmula I são des-

critos em Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 2005/0059648, 2005/0020689 e 2005/0059800, incorporada por referência aqui.

Exemplos não limitantes de compostos adequados de fórmula II e métodos de preparação dos mesmos são descritos em WO02/08256 e em Patente dos Estados Unidos Nº 6.800.434, em col. 5 até col. 247, incorporada aqui por referência.

Exemplos não limitantes de compostos adequados de fórmula III e métodos de preparação dos mesmos são descritos em Publicação de Patente Internacional WO02/08187 e em Publicação de Patente dos Estados Unidos 2002/0160962 na página 3, parágrafo 22 até página 132, incorporada aqui por referência.

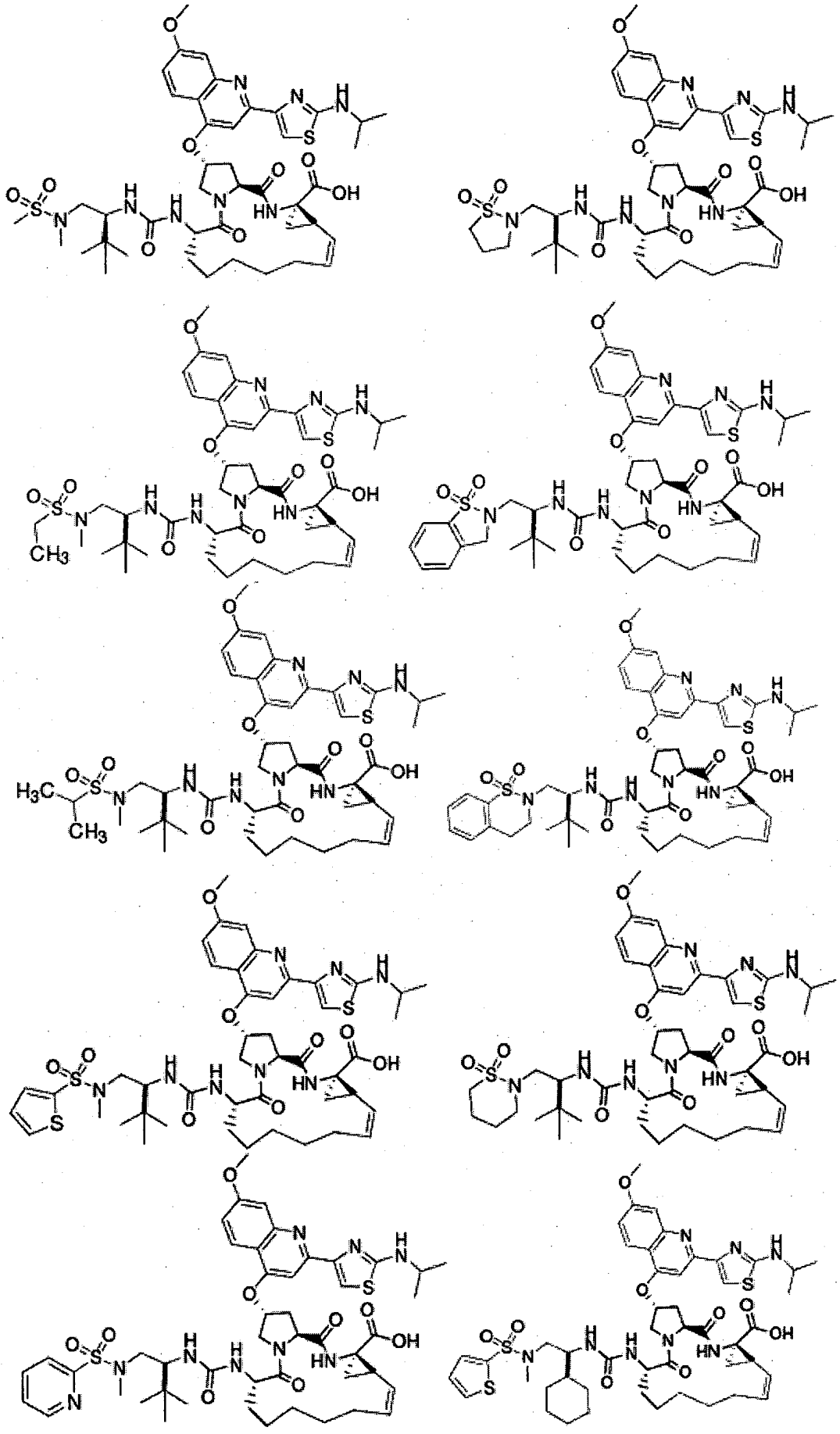
Exemplos não limitantes de compostos adequados de fórmula IV e métodos de preparação dos mesmos são descritos em Publicação de Patente Internacional WO03/062228 e em Publicação de Patente dos Estados Unidos 2003/0207861 na página 3, parágrafo 25 até página 26, incorporada aqui por referência.

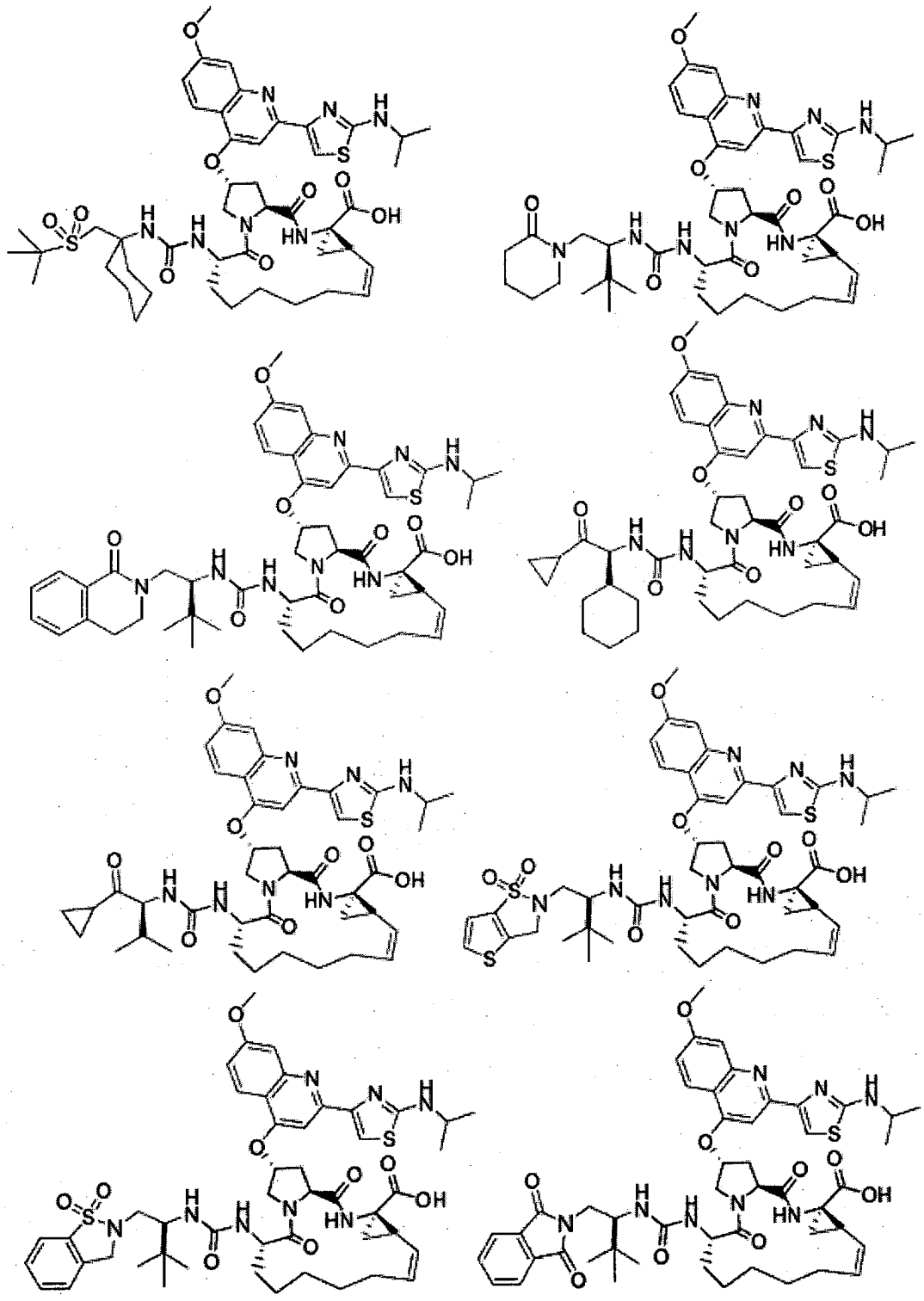
Exemplos não limitantes de compostos adequados de fórmula V e métodos de preparação dos mesmos são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 10/948,367 depositado em 23 de Setembro de 2004, e a preparação dos compostos são detalhados na seção experimental deste pedido mencionado posteriormente.

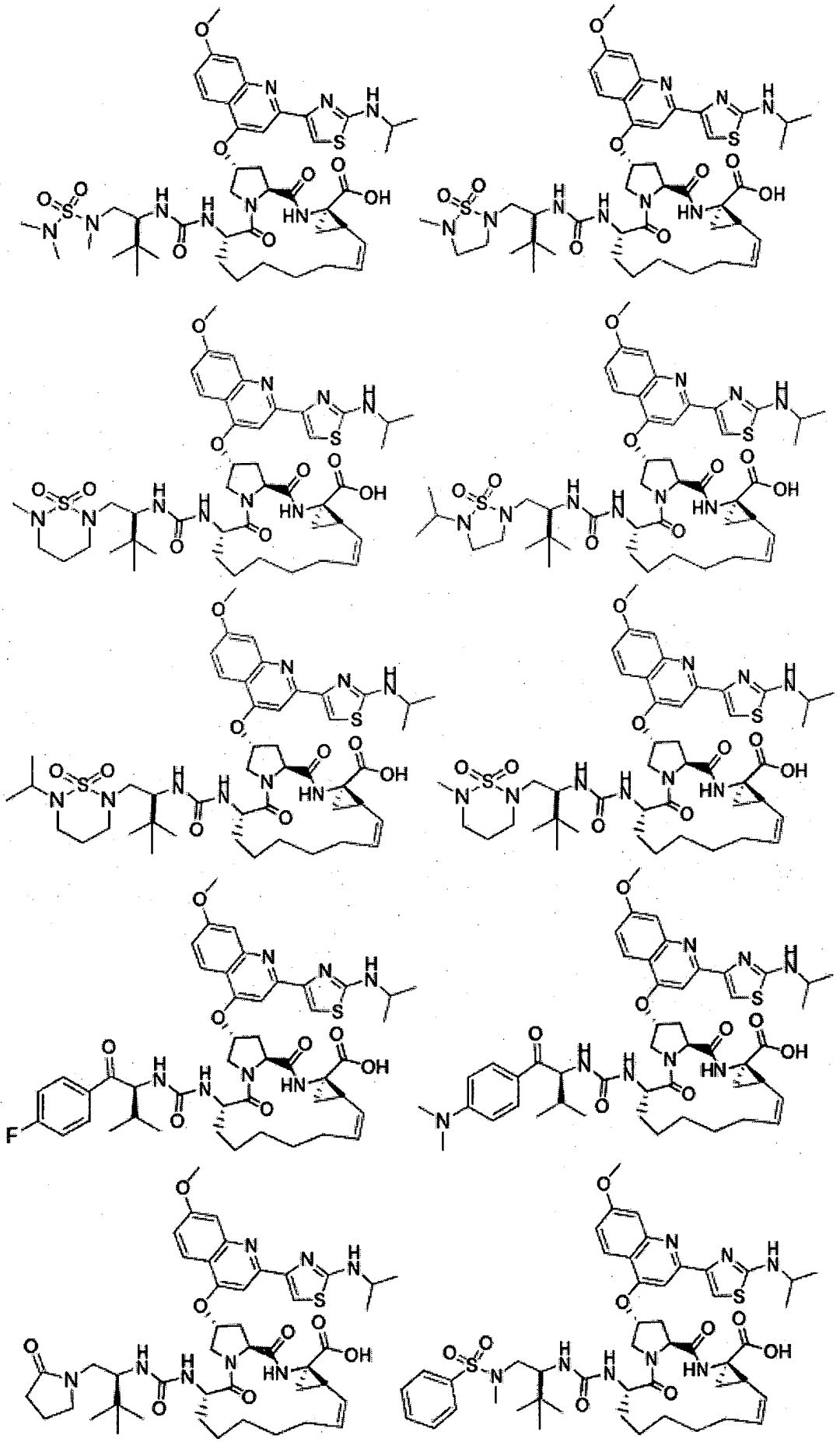
Exemplos não limitantes de compostos adequados de fórmula VI e métodos de preparação dos mesmos são descritos em Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 2005/0085425 na página 3, parágrafo 0023 até página 139, incorporada aqui por referência.

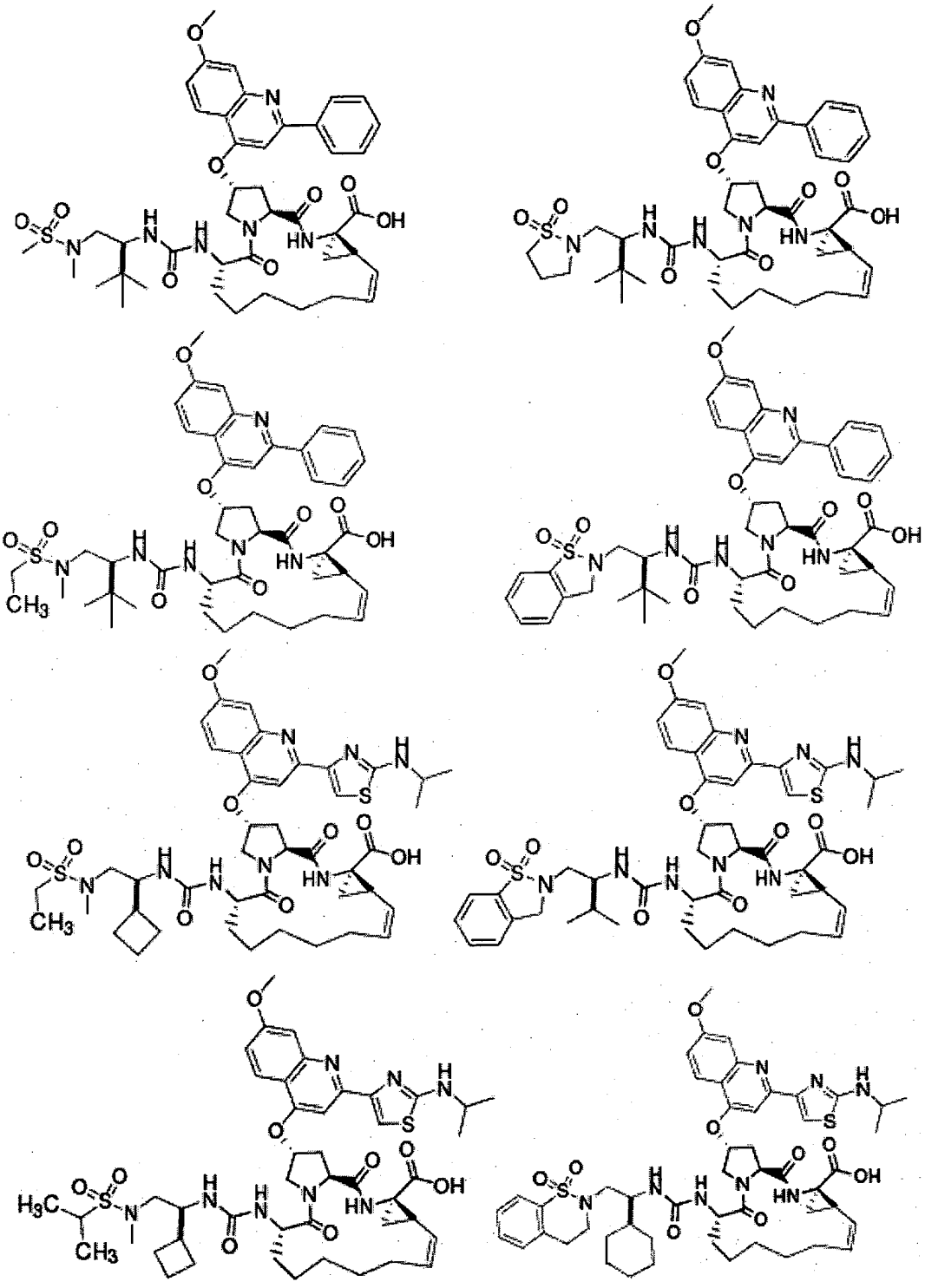
Compostos de fórmula VII-IX são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 10/993.394 depositado em 19 de Novembro de 2004, e a preparação dos compostos são detalhados na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

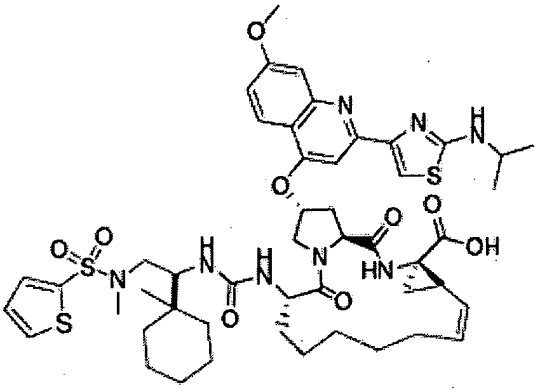
Exemplos não limitantes de certos compostos de fórmula VII descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 10/993.394 são:

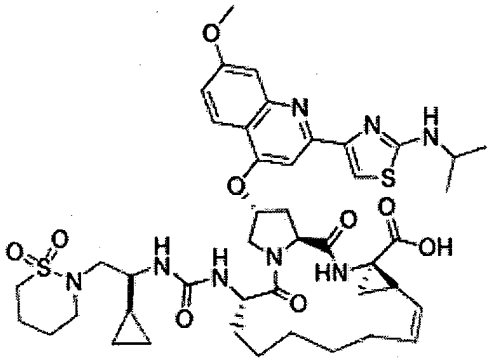


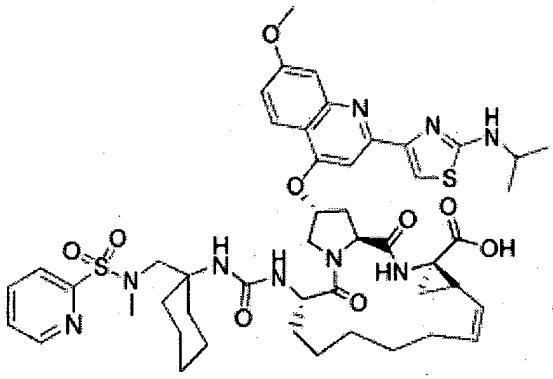


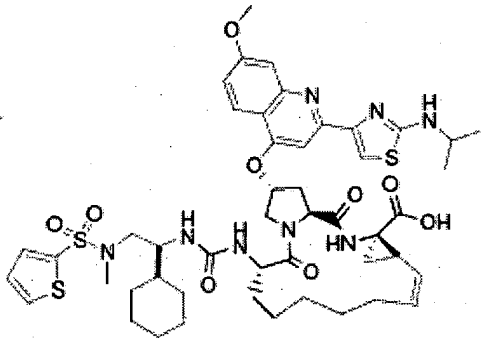


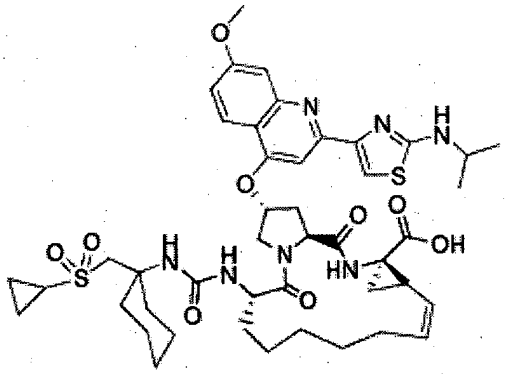


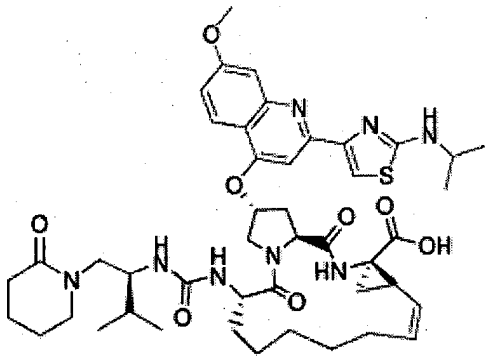


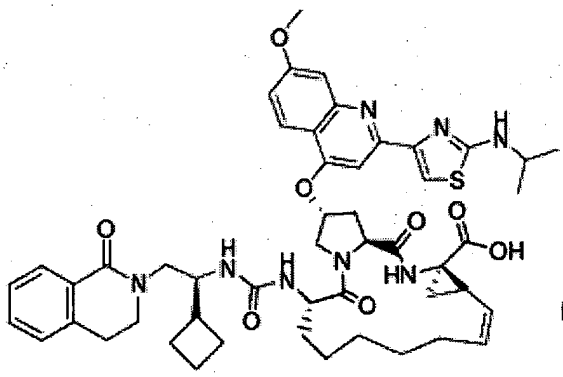


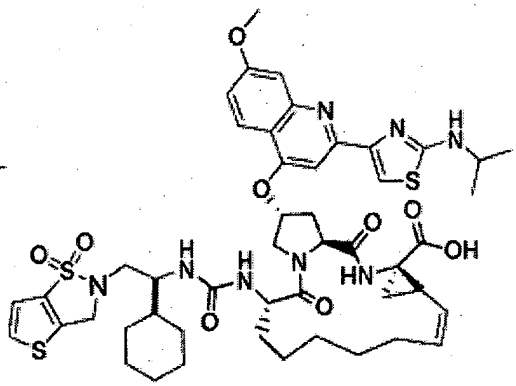


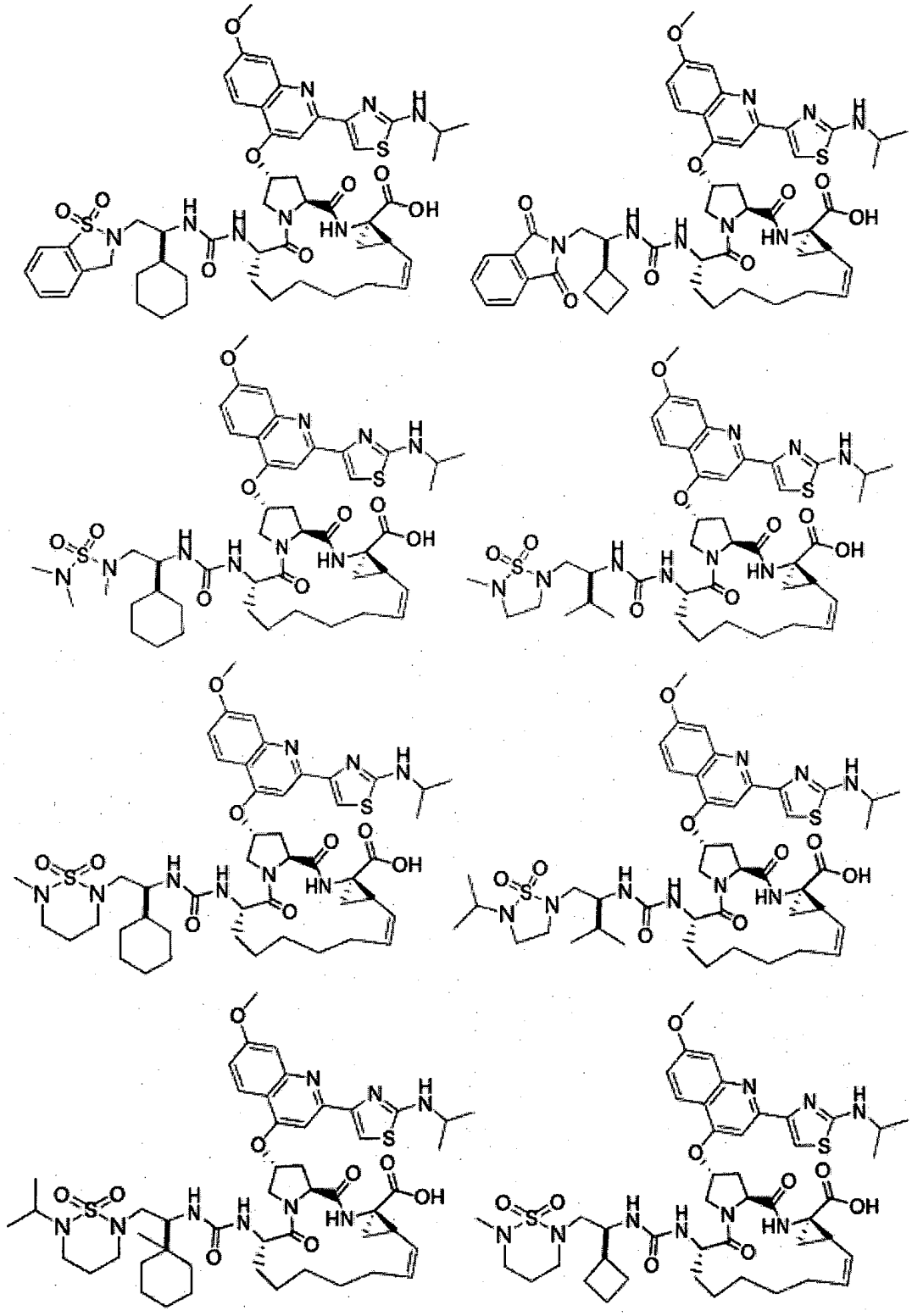


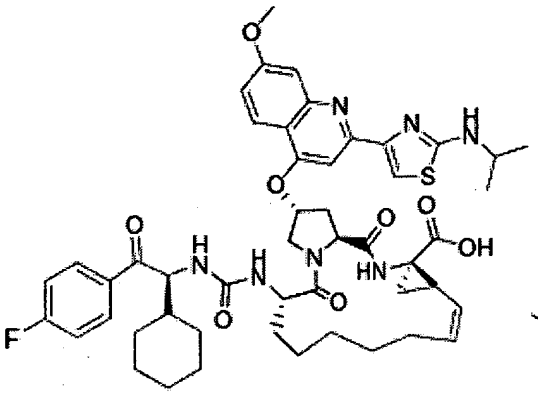


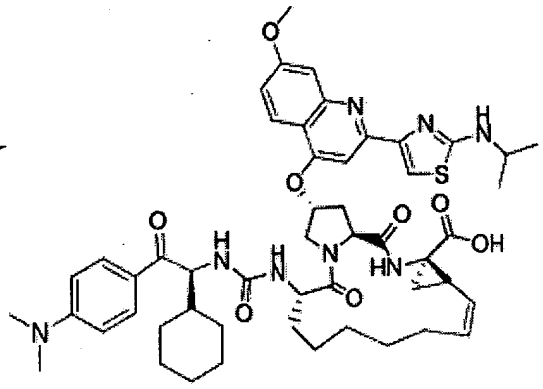


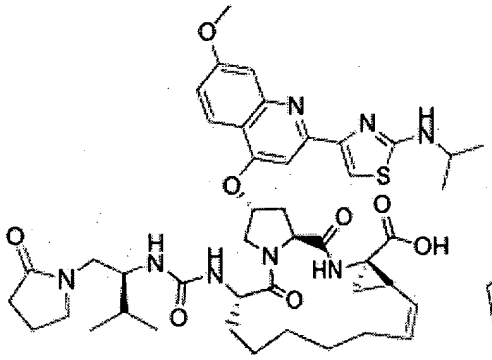


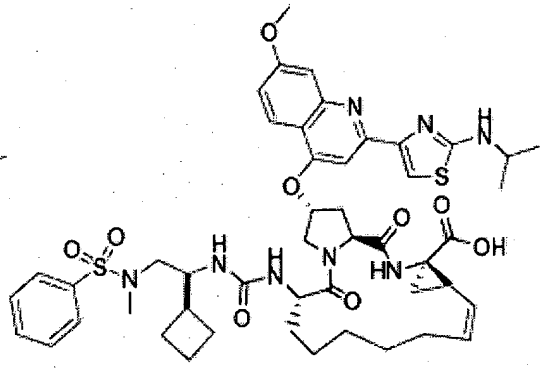


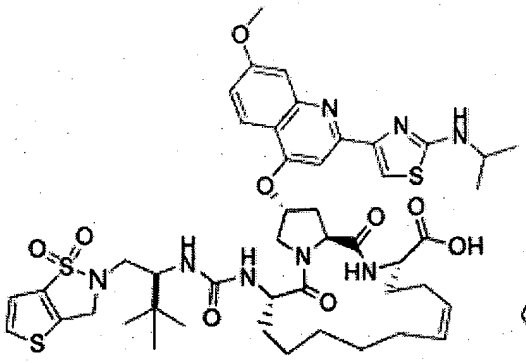


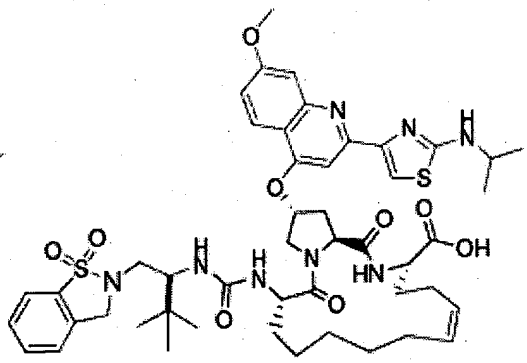


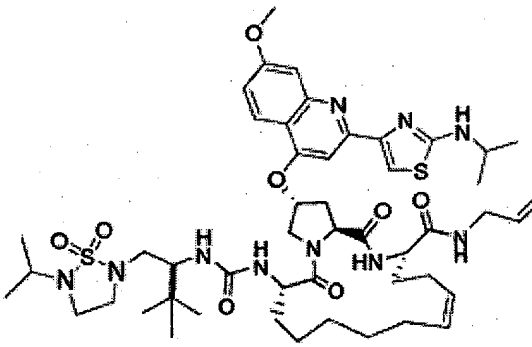


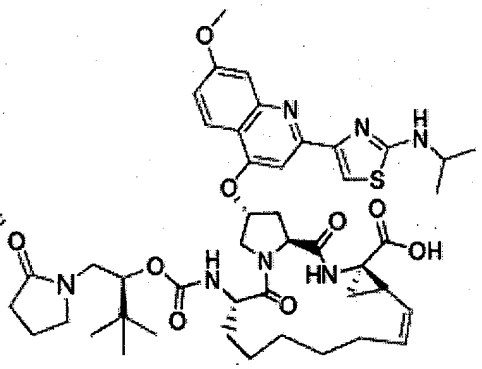


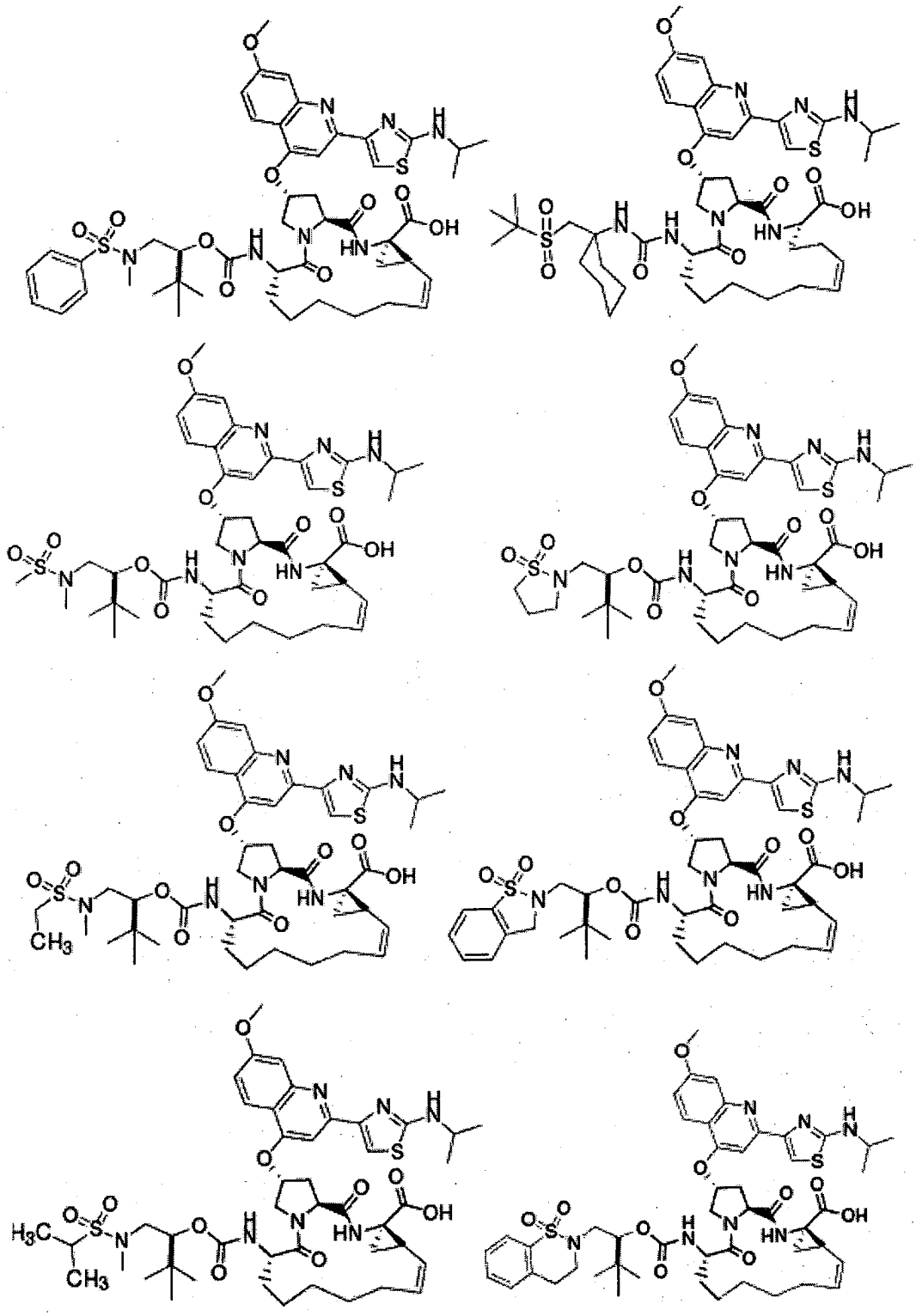


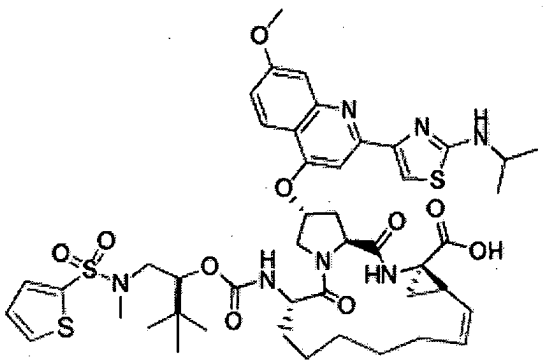


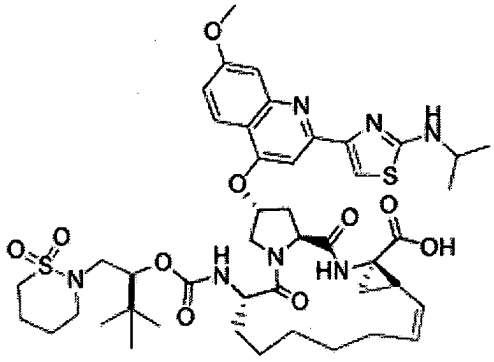


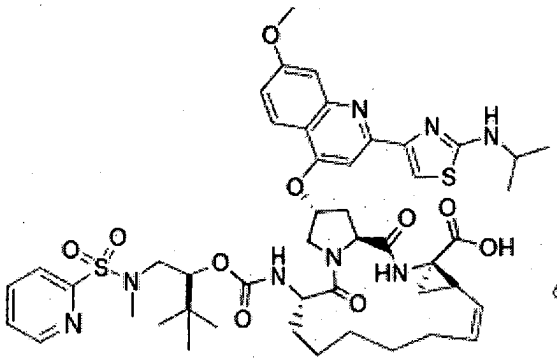


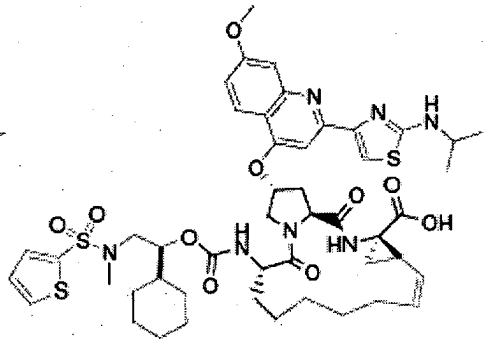


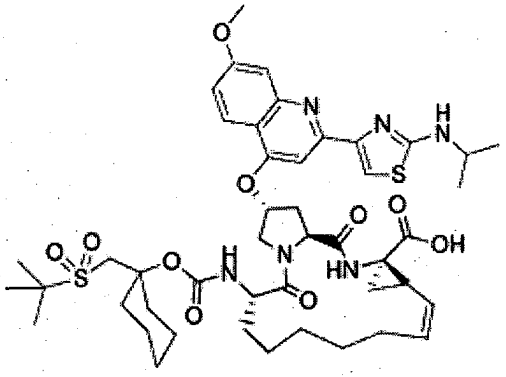


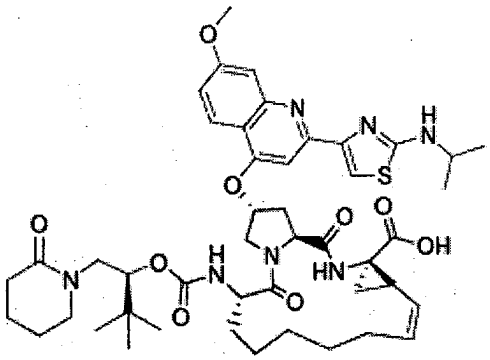


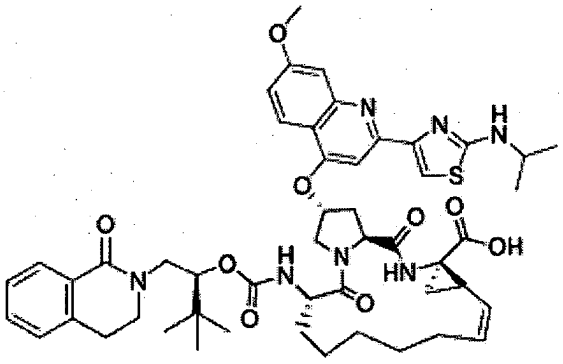


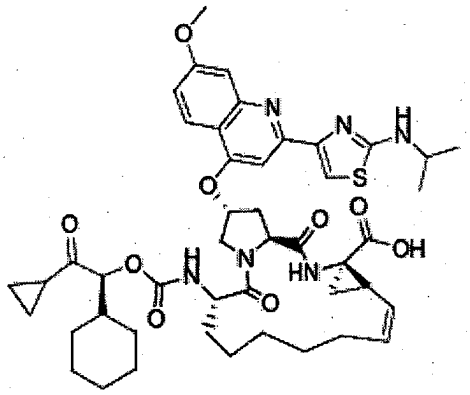


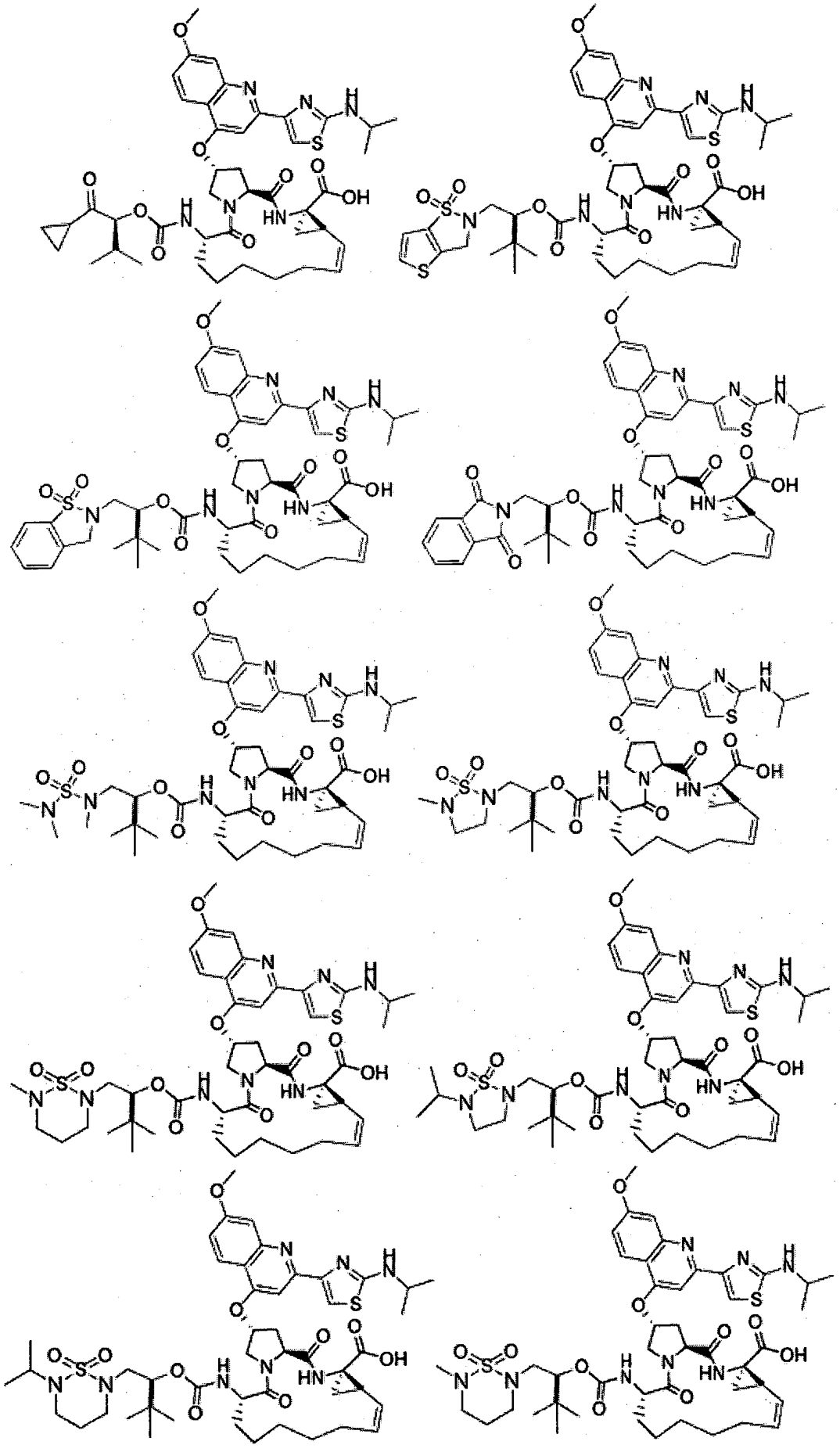


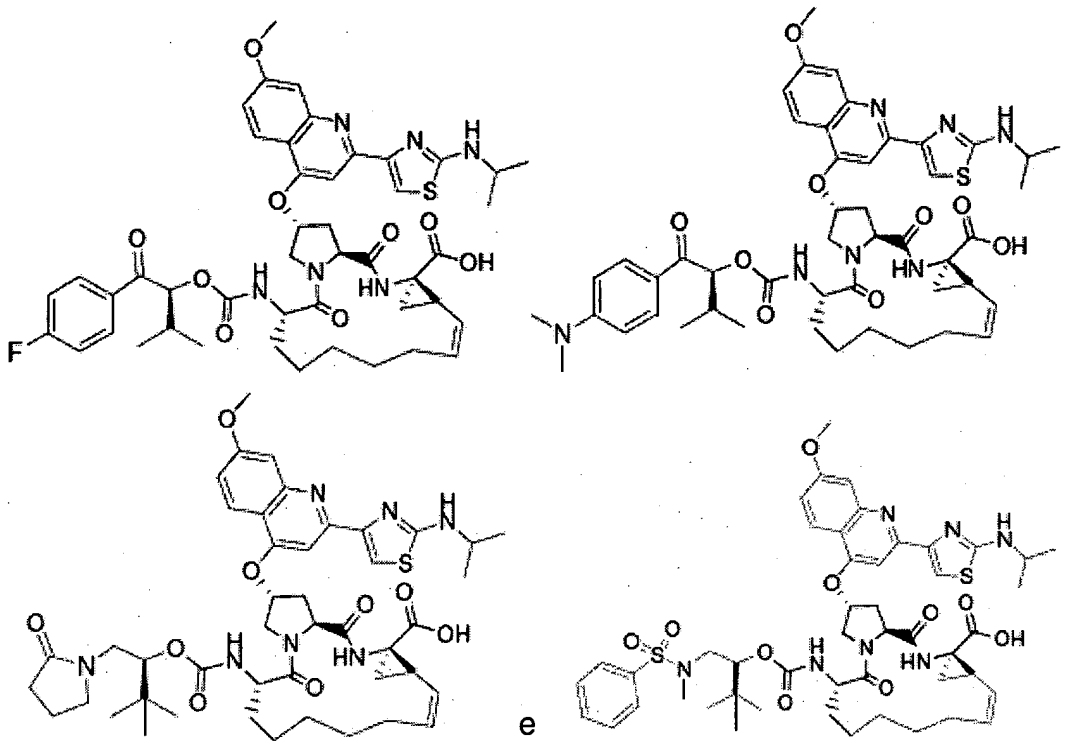








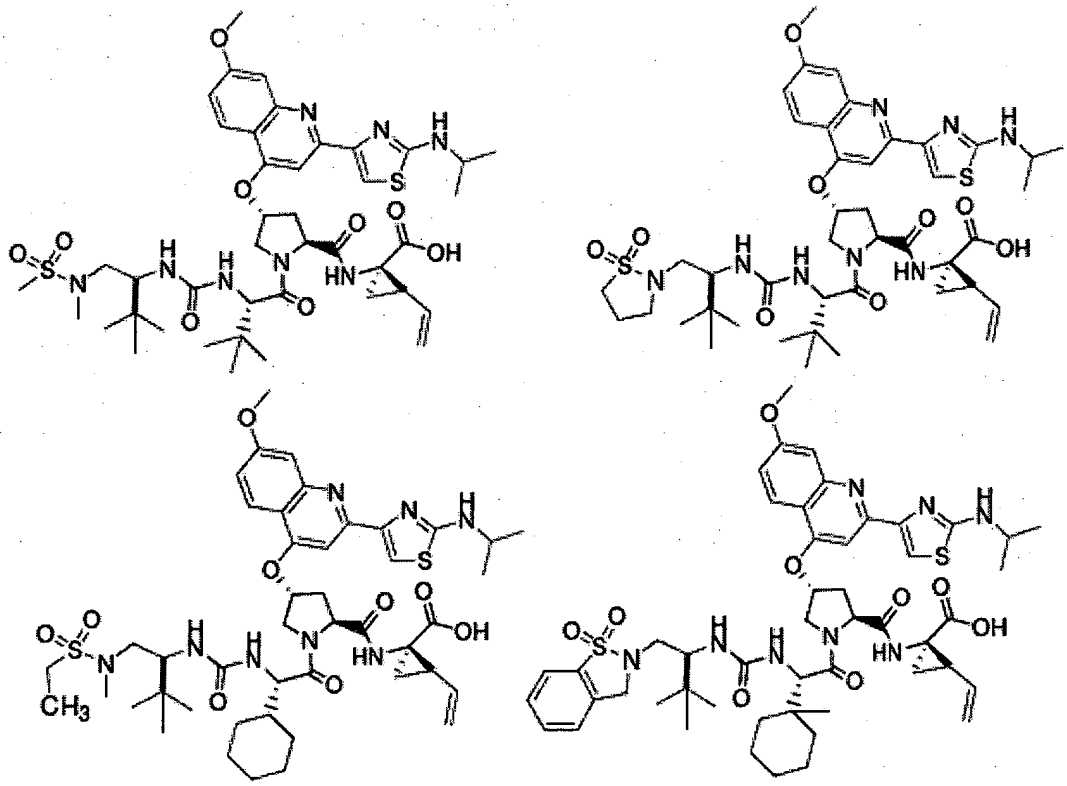


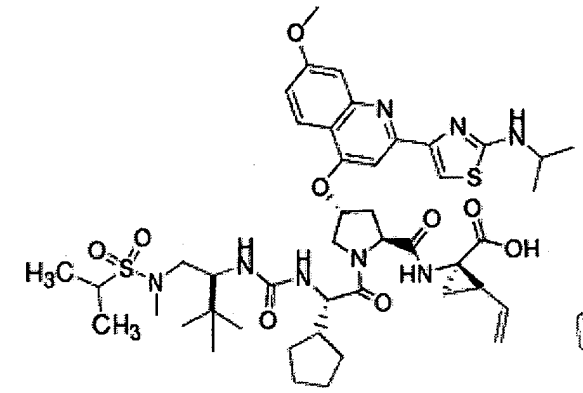


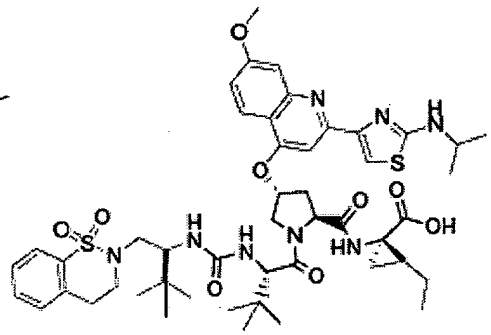
e

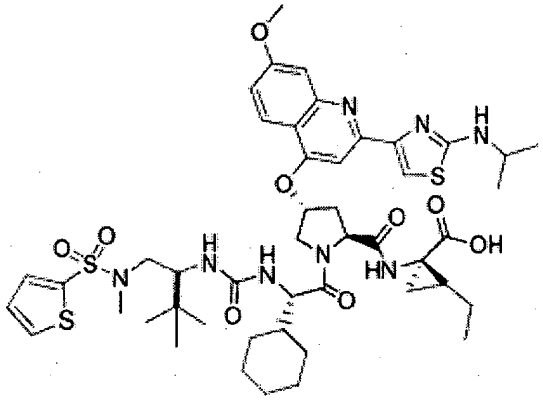
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

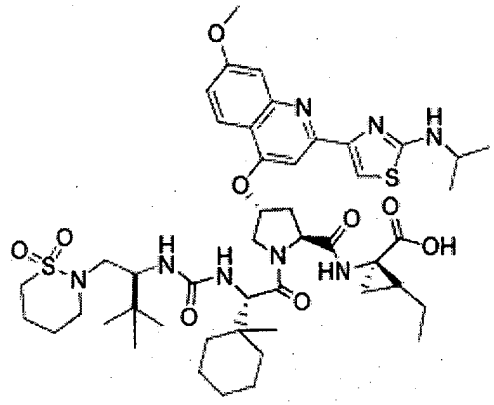
Exemplos não limitantes de certos compostos de fórmula VIII descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 10/993.394 são:

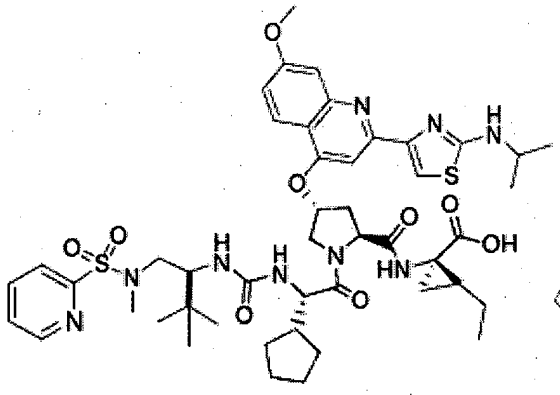


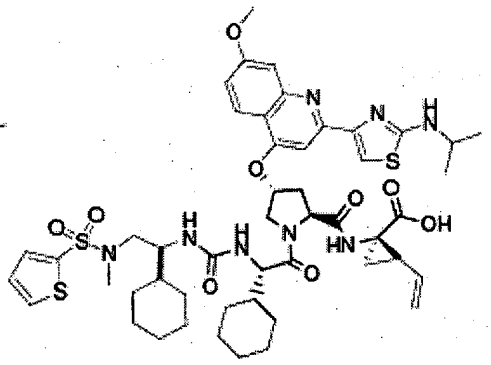


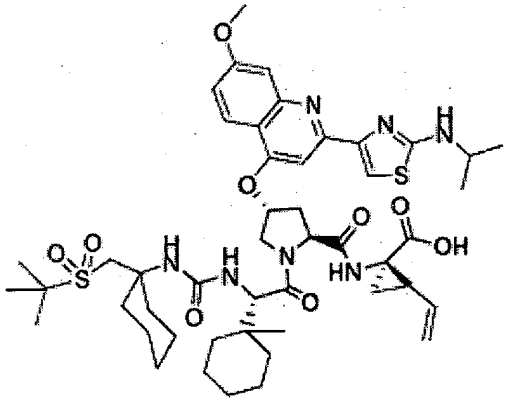


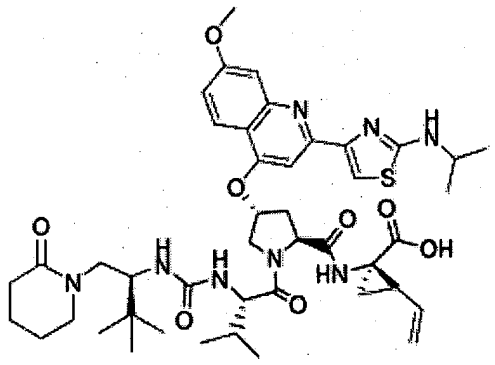


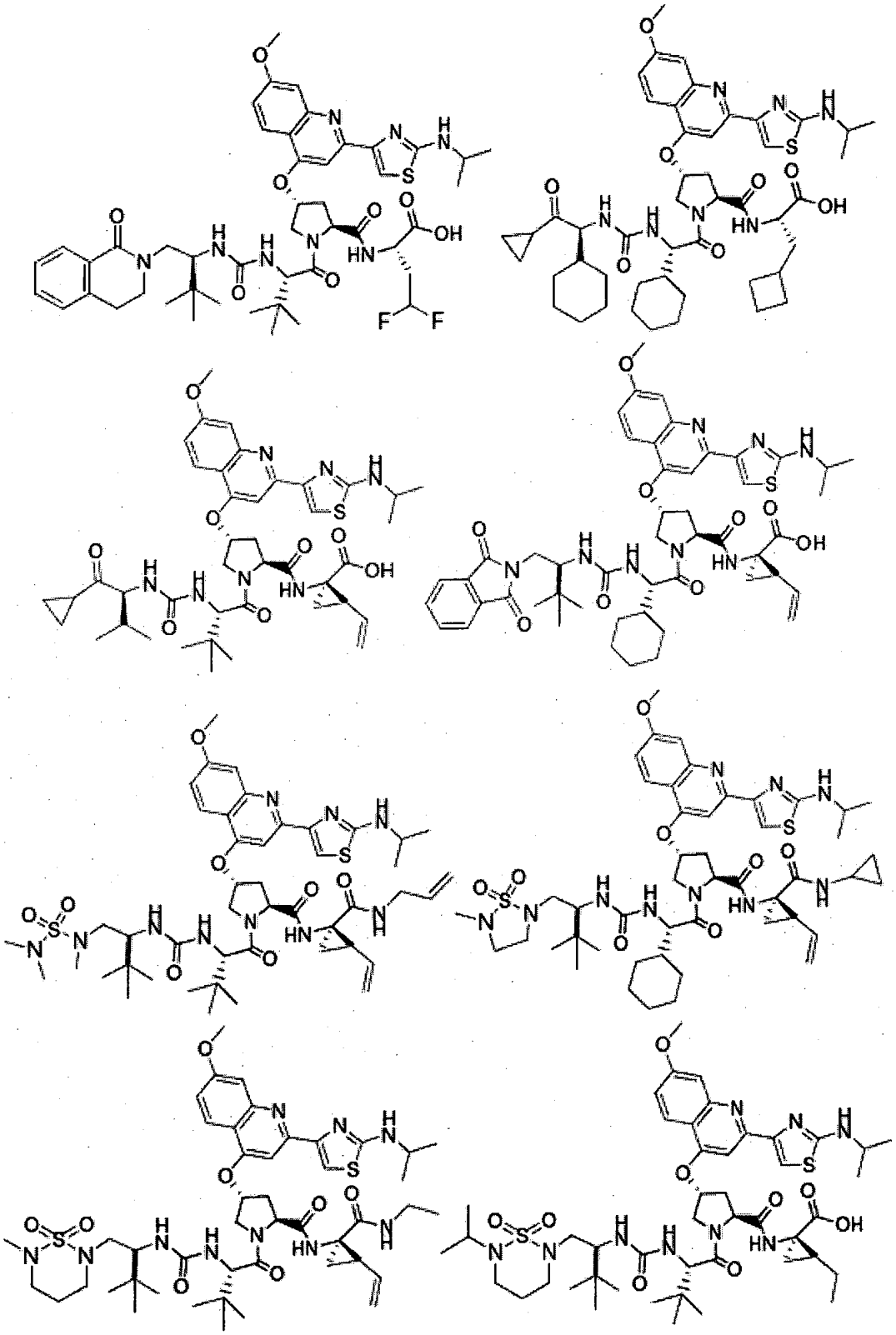


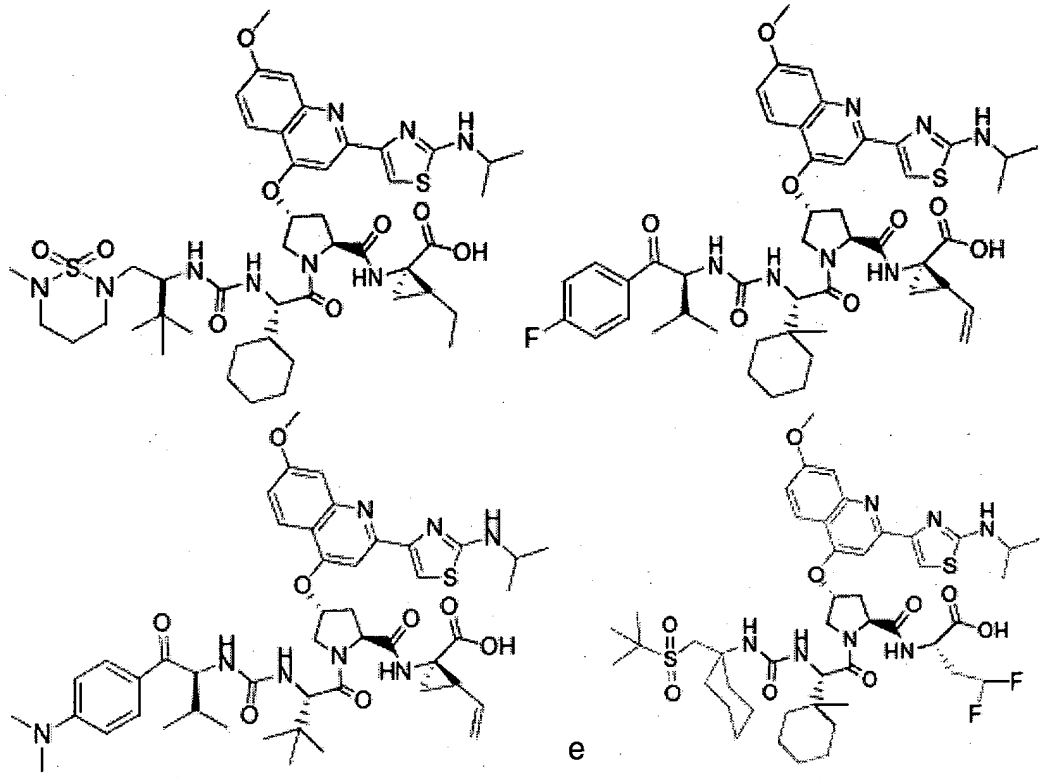








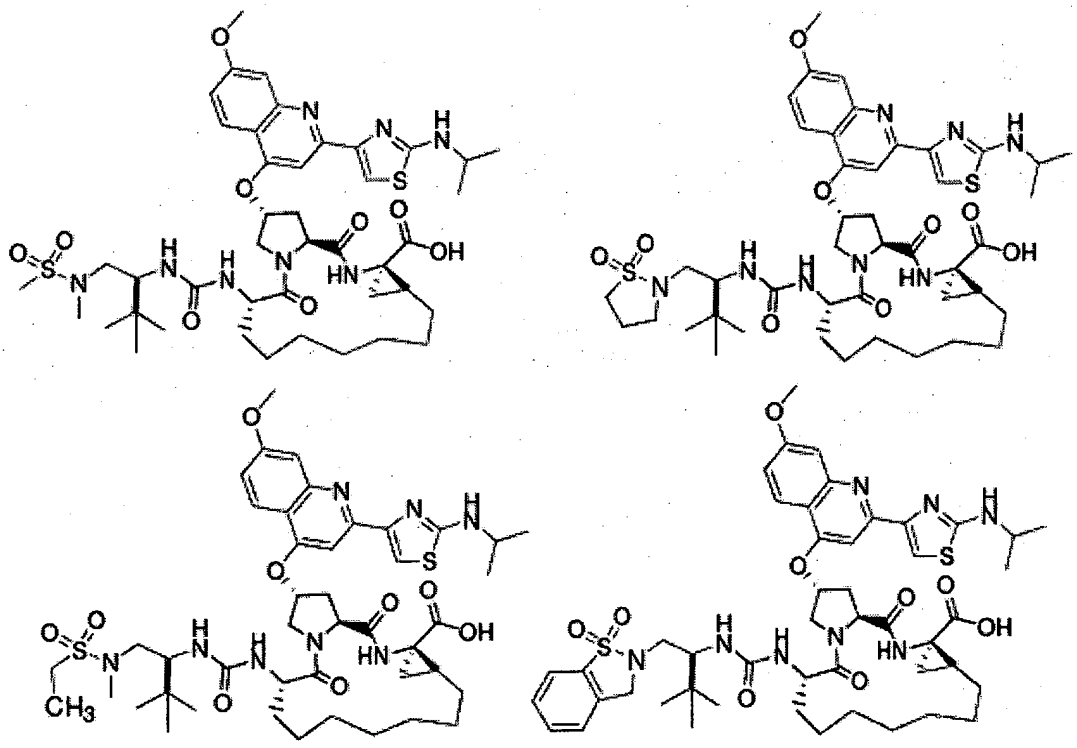


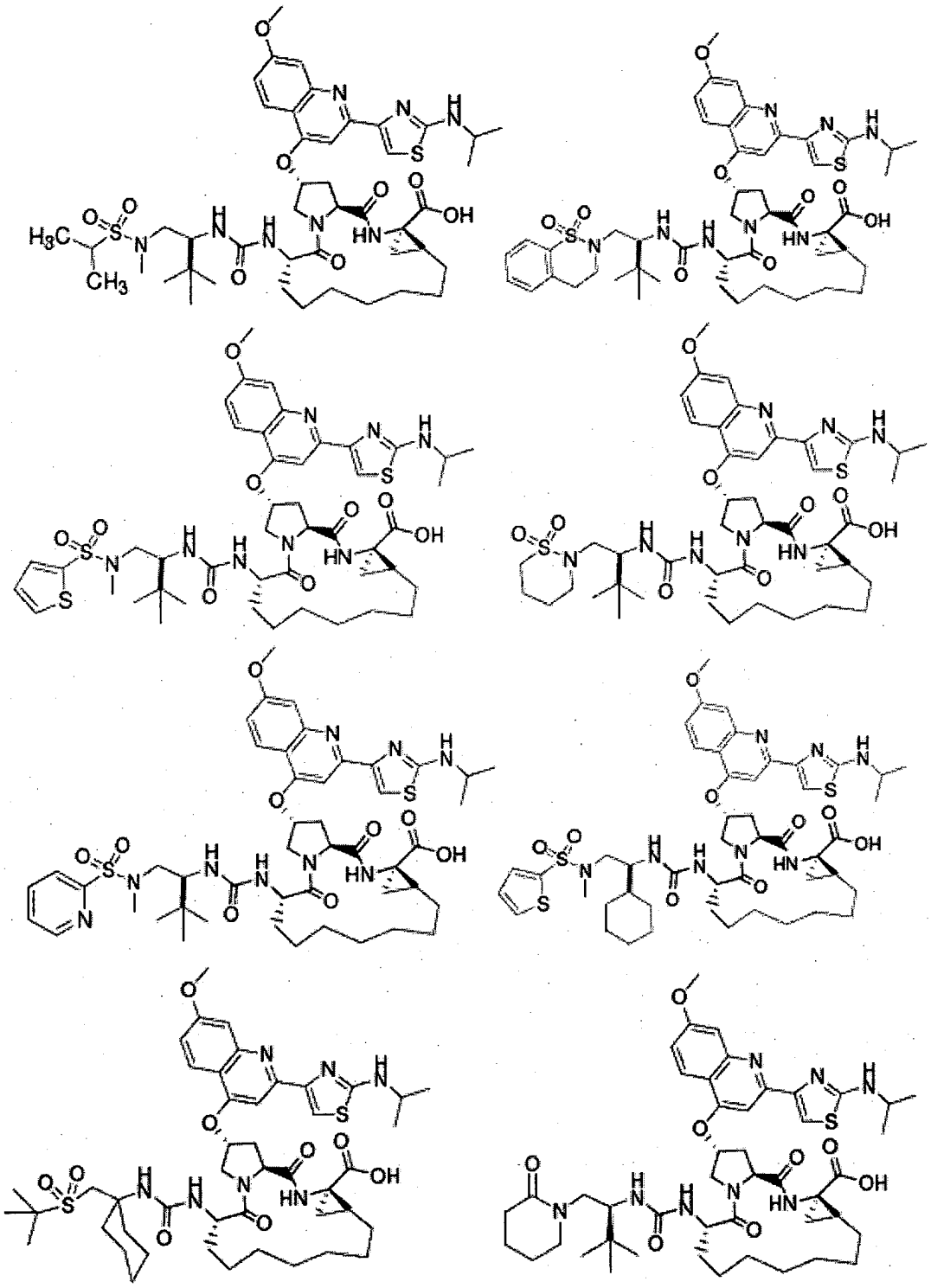


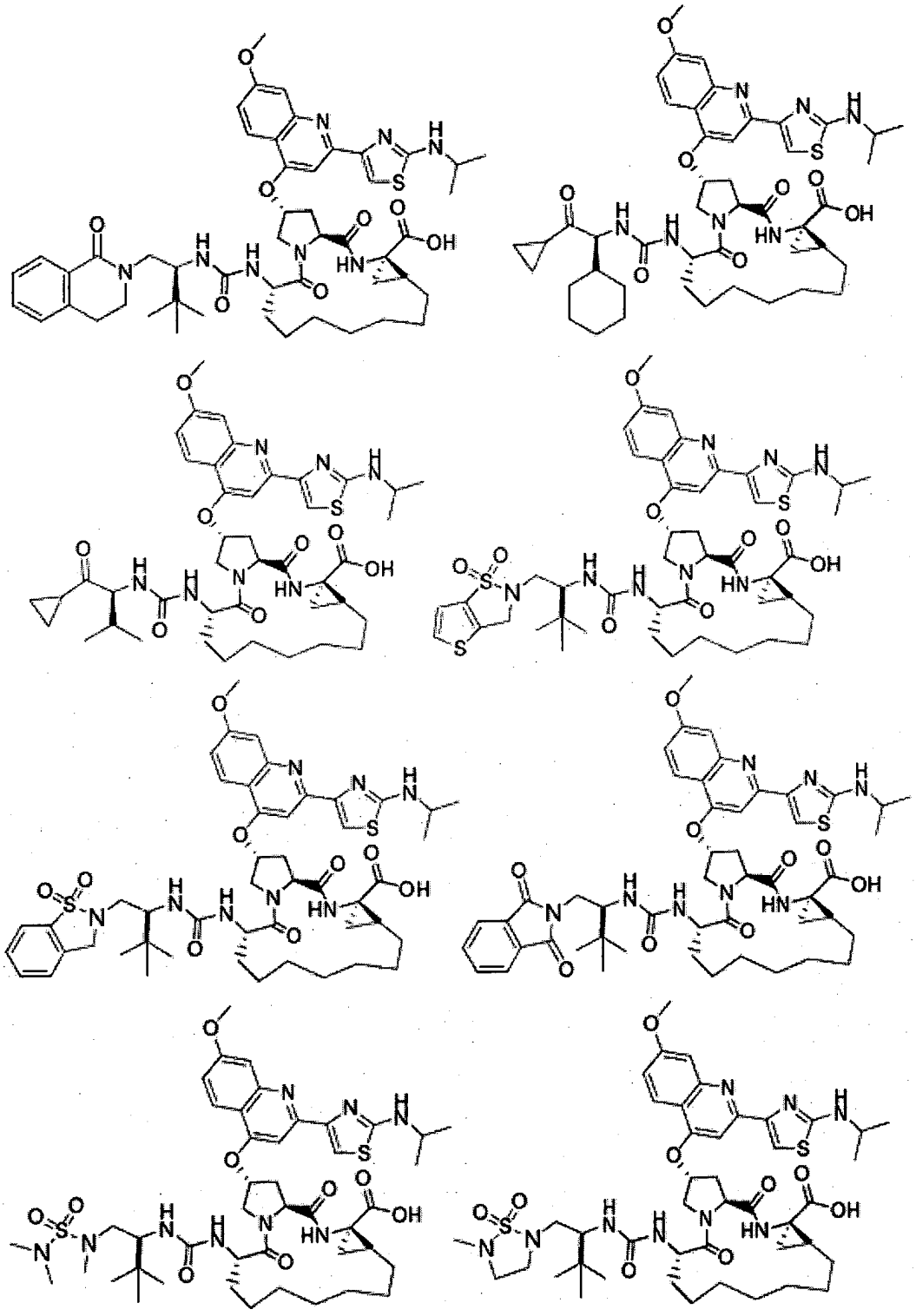
e

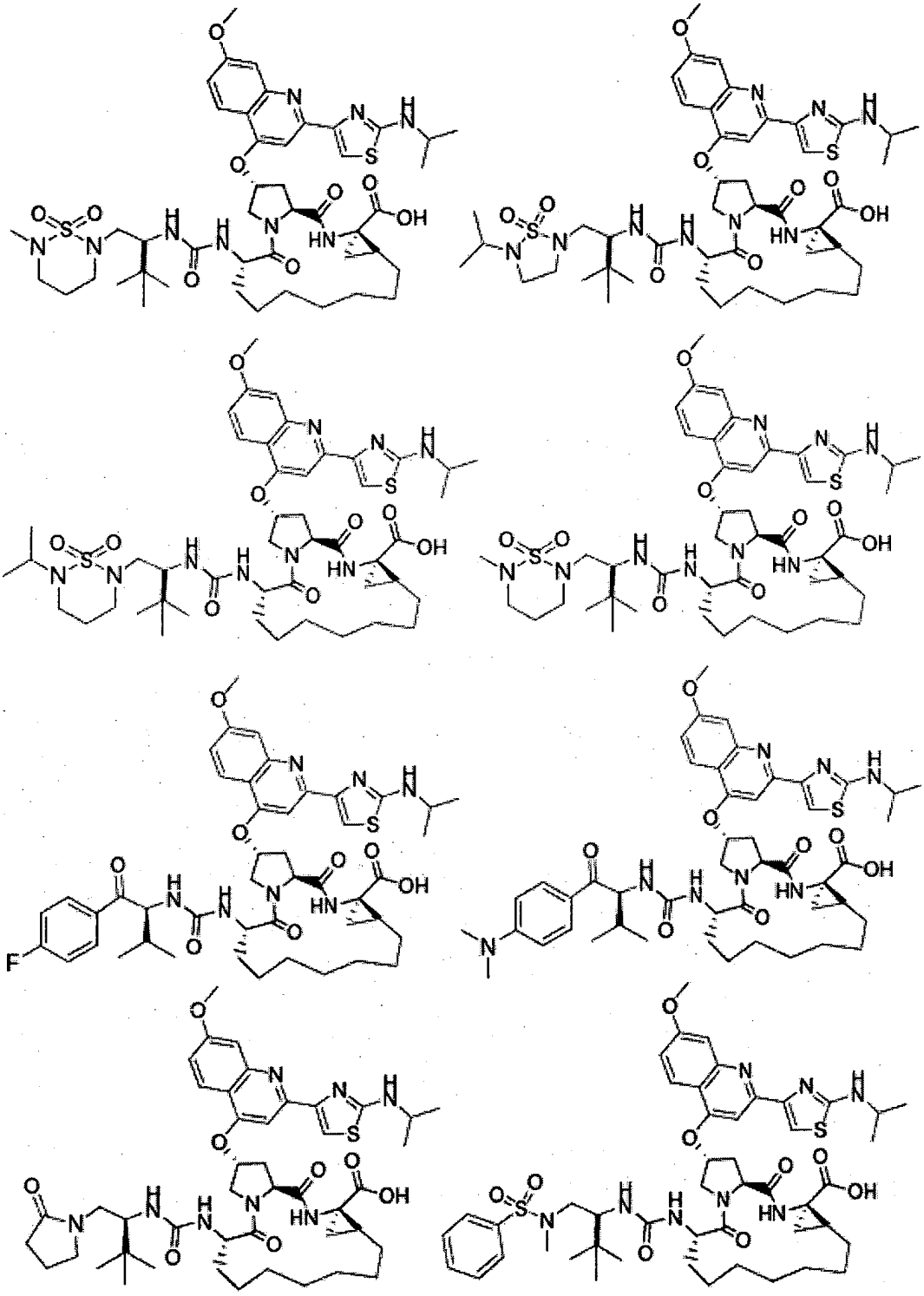
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

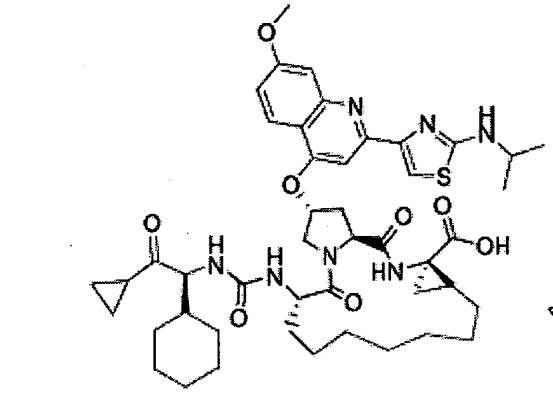
Exemplos não limitantes de certos compostos de fórmula IX descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 10/993.394 são:

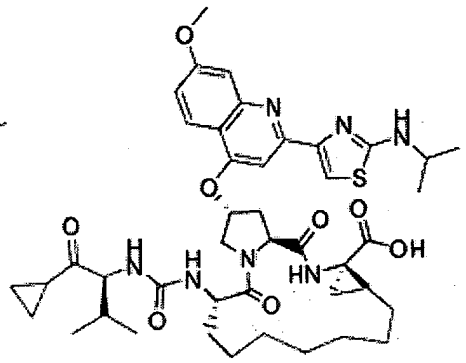


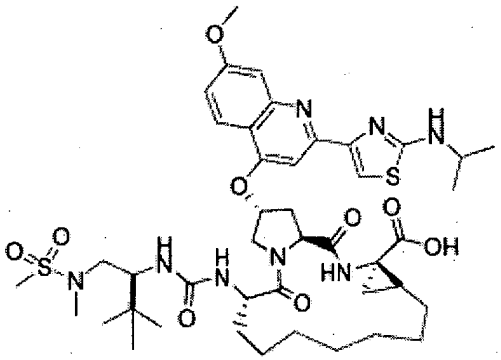


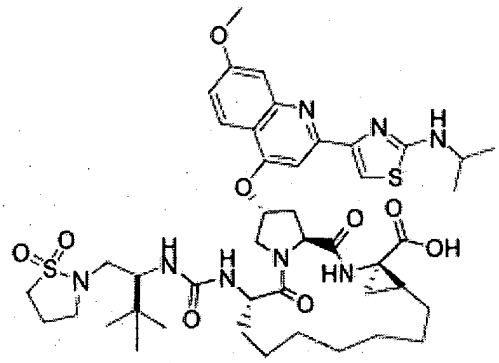


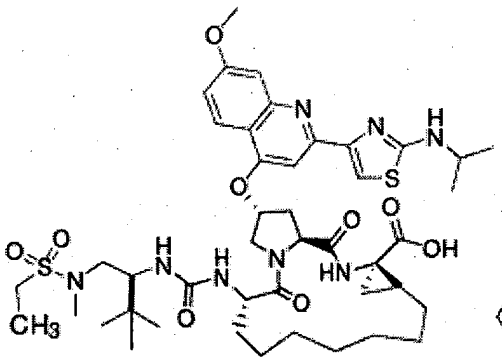


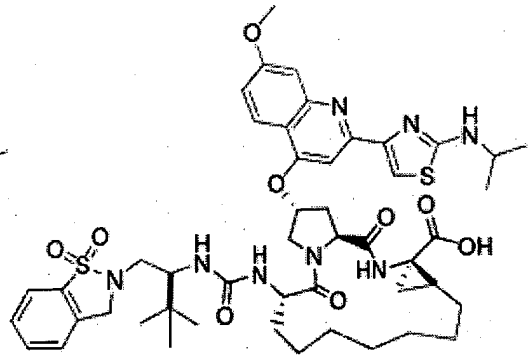


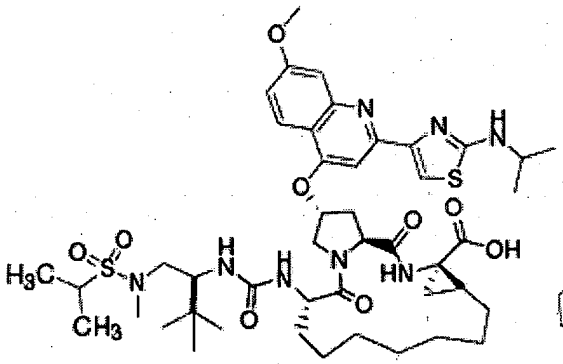


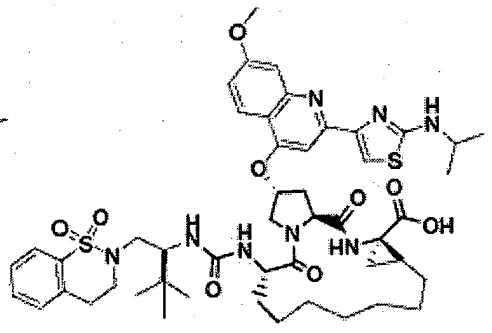


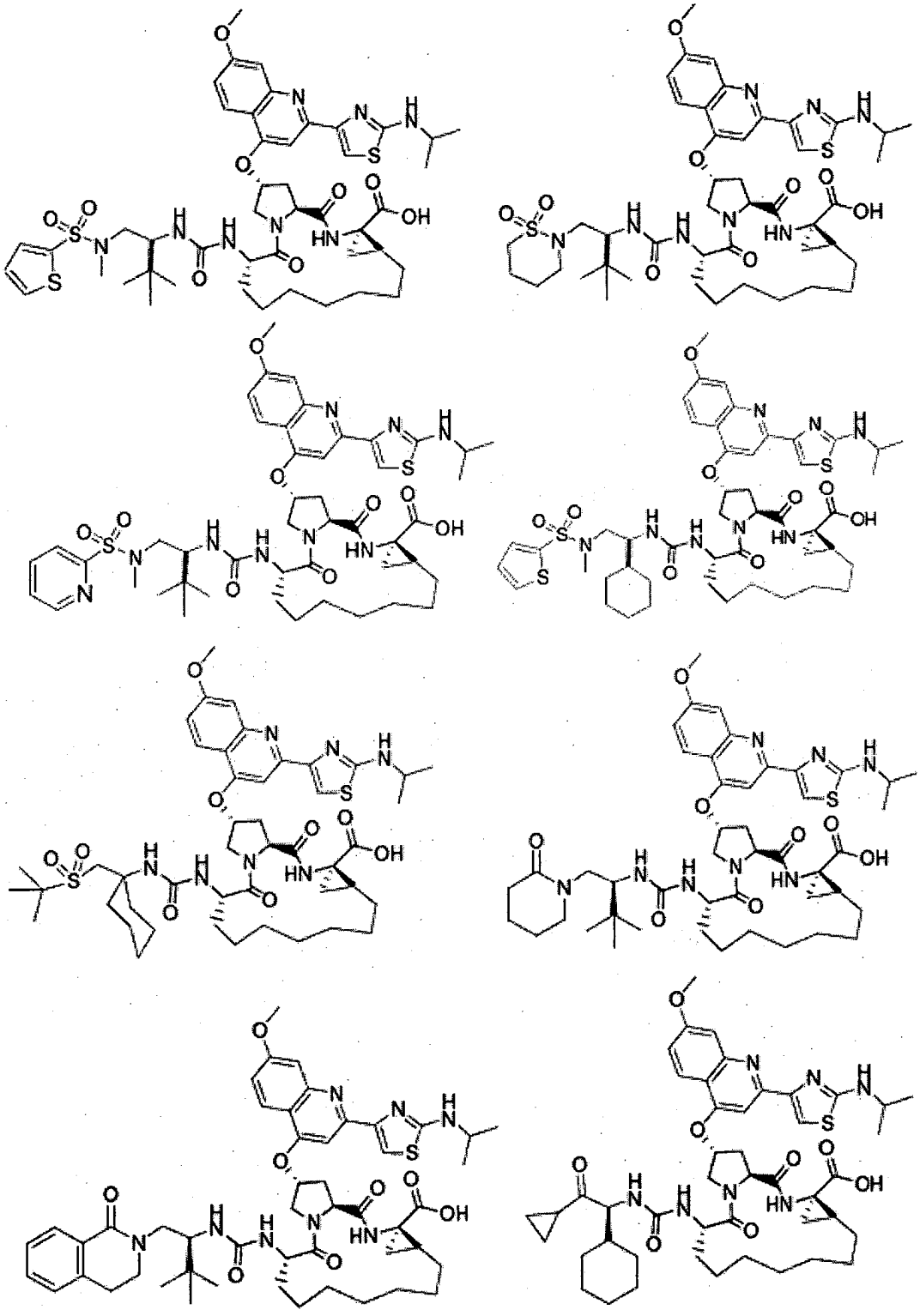


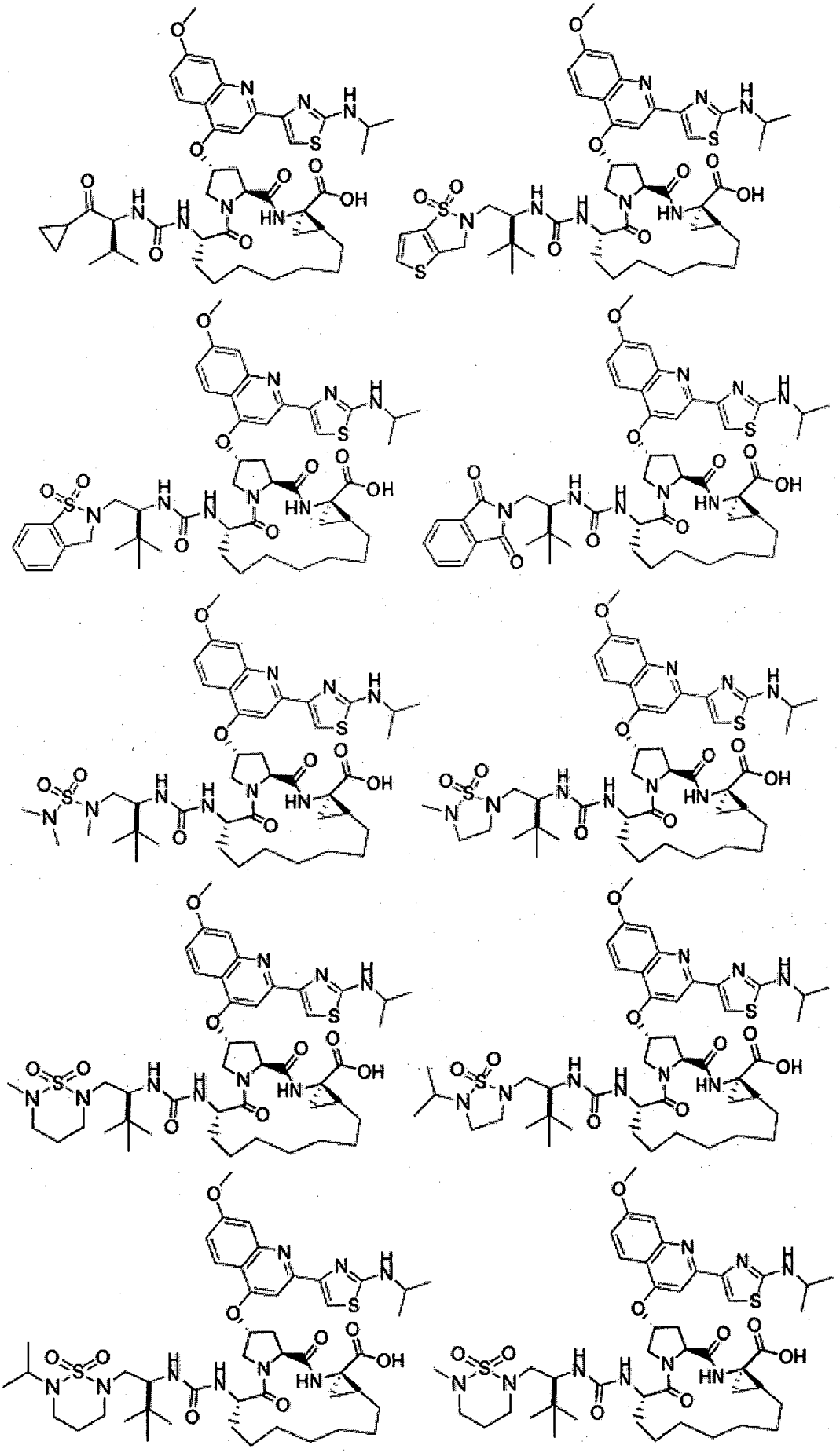


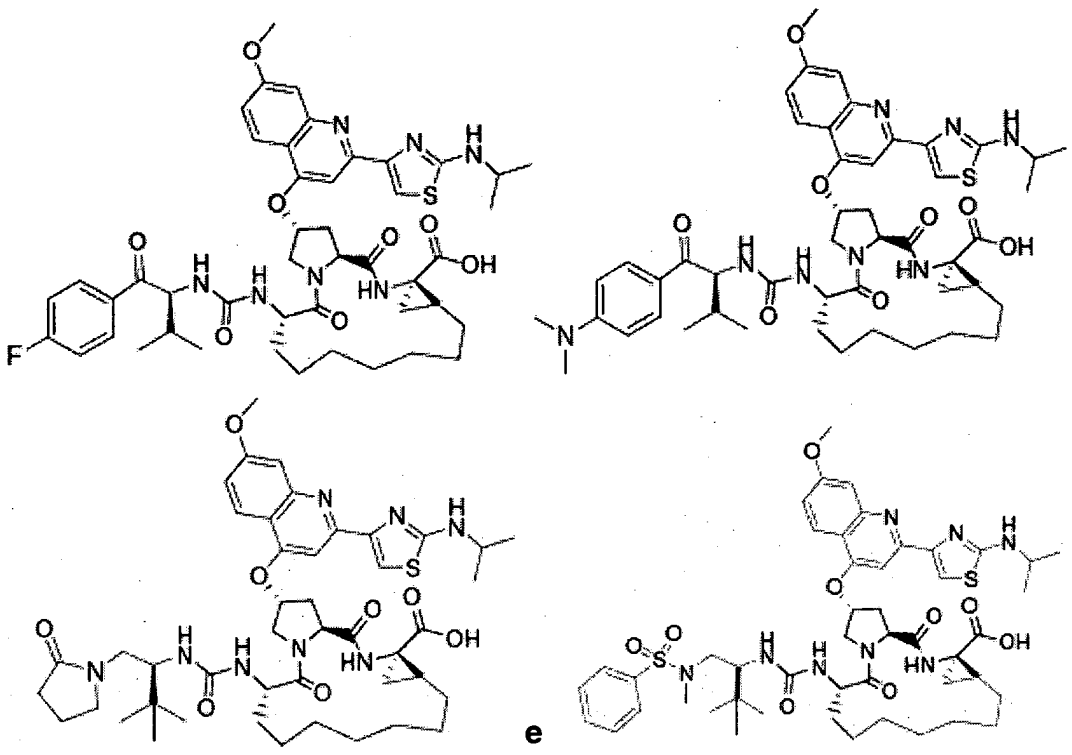










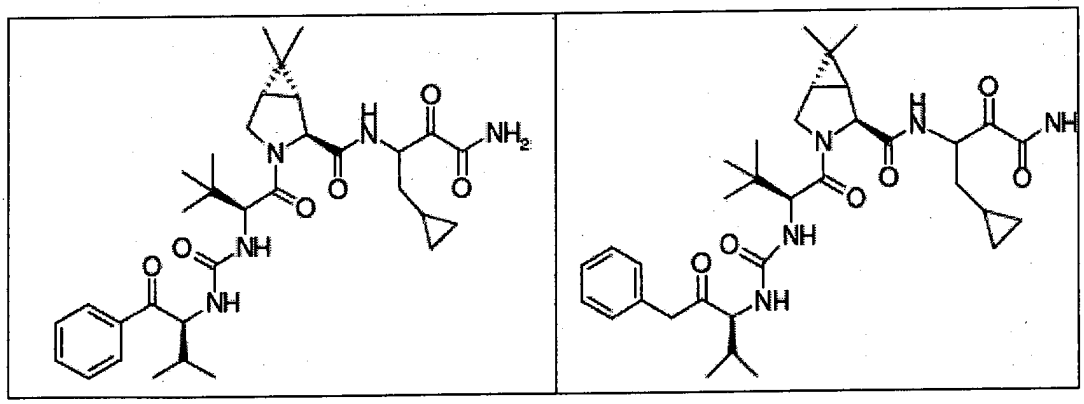


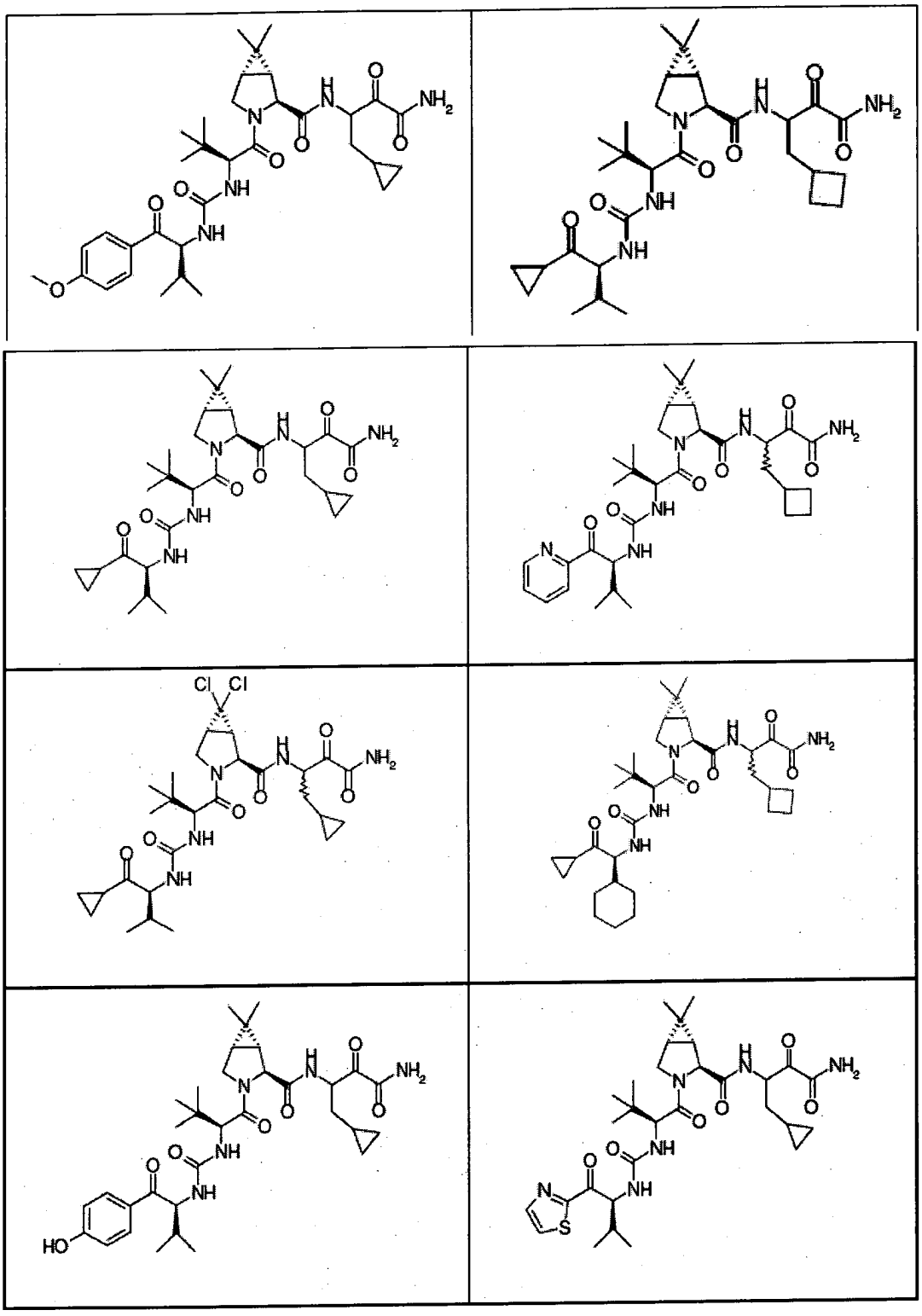
e

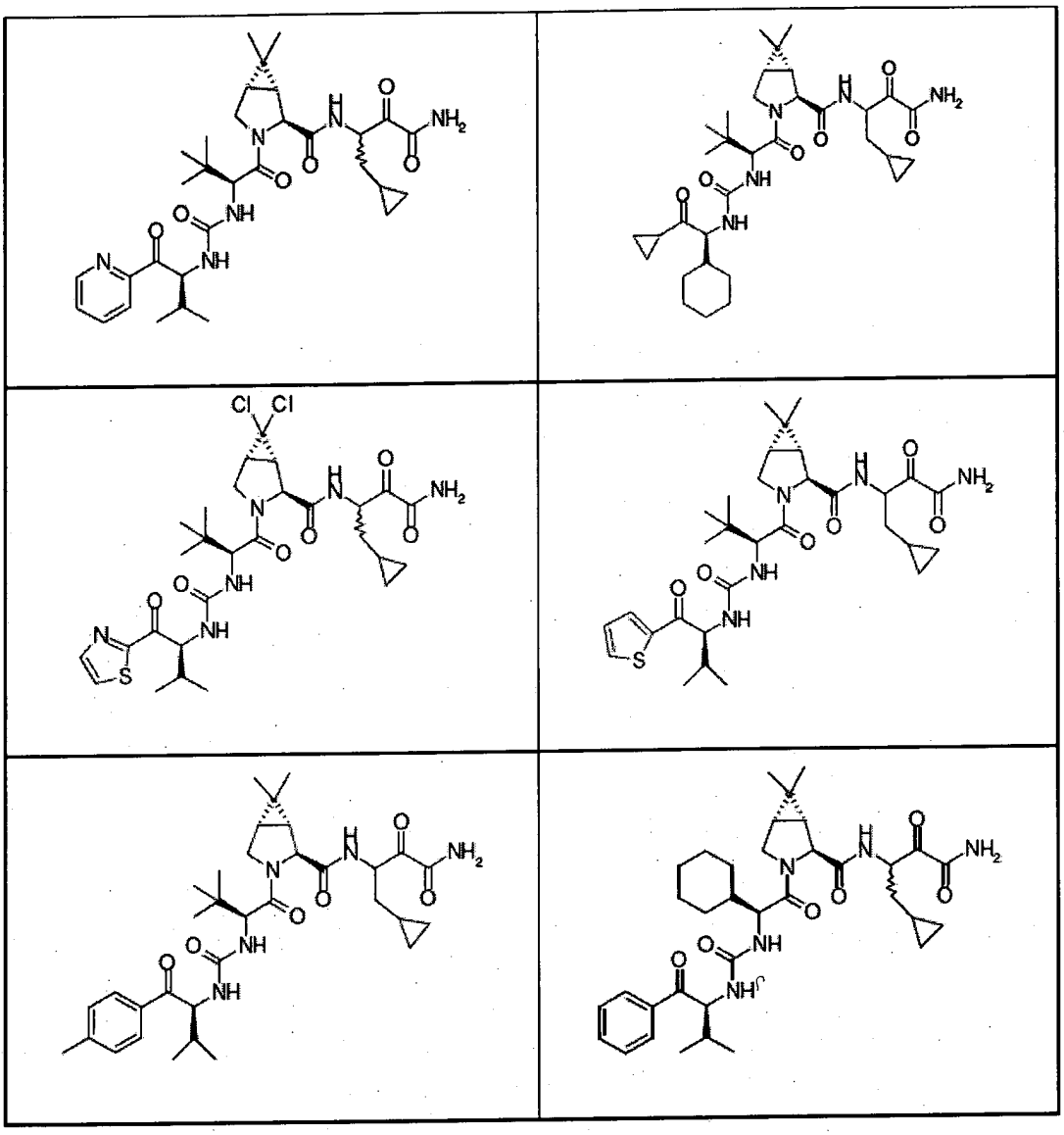
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

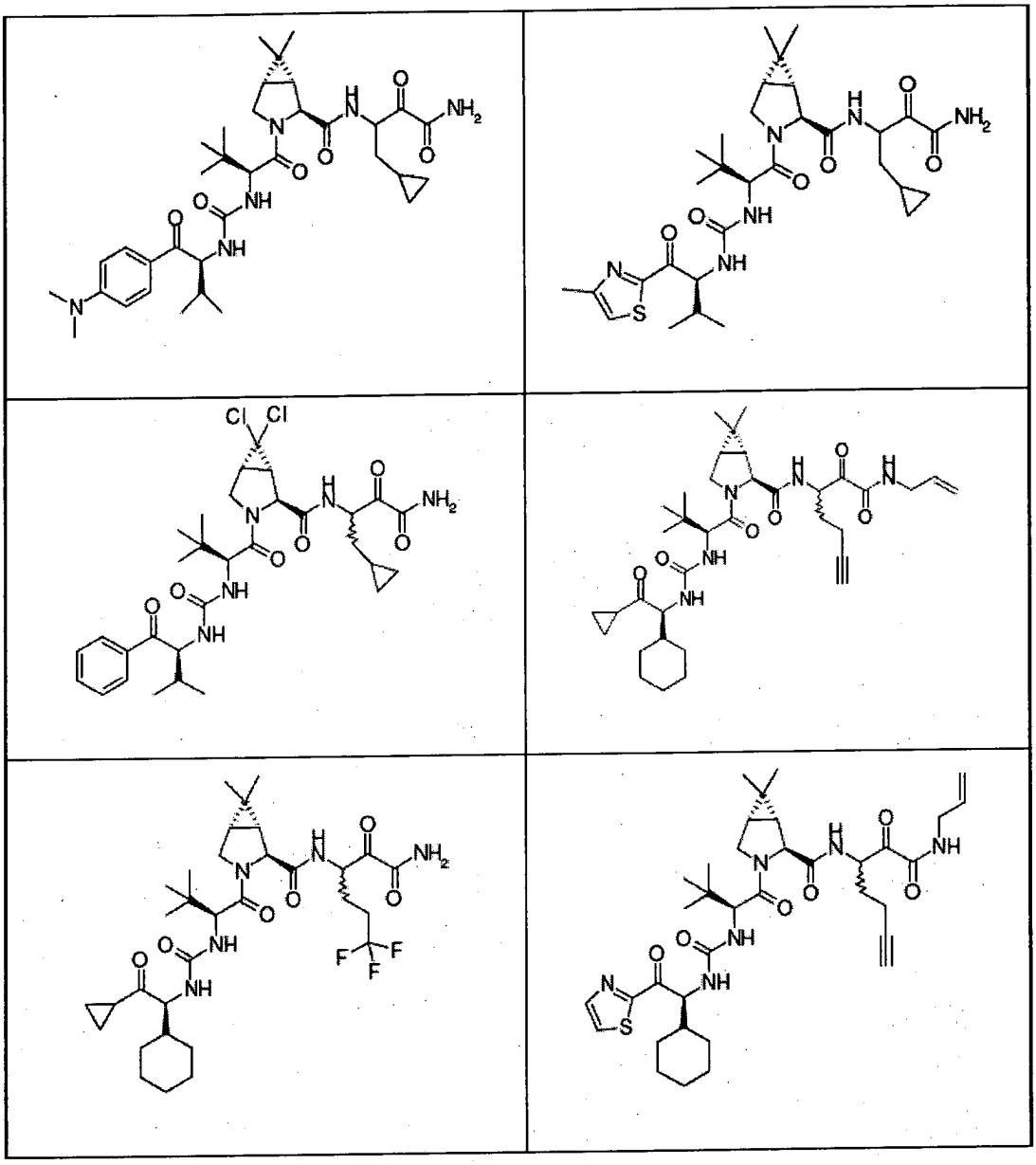
Compostos de fórmula X são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.572 depositado em 24 de Fevereiro de 2005 e a preparação dos compostos é detalhada na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

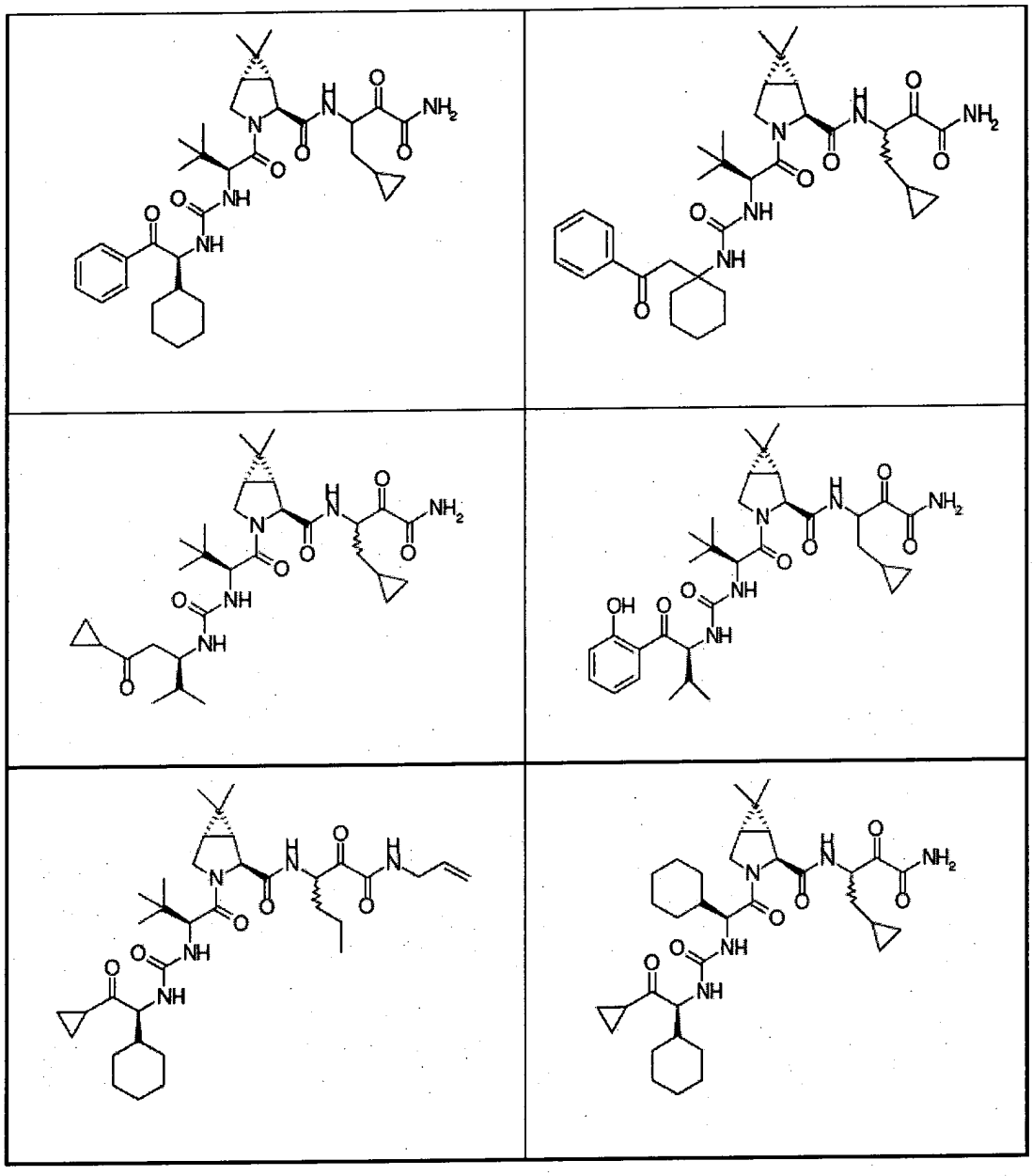
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.572 depositado 24 de Fevereiro de 2005 são:

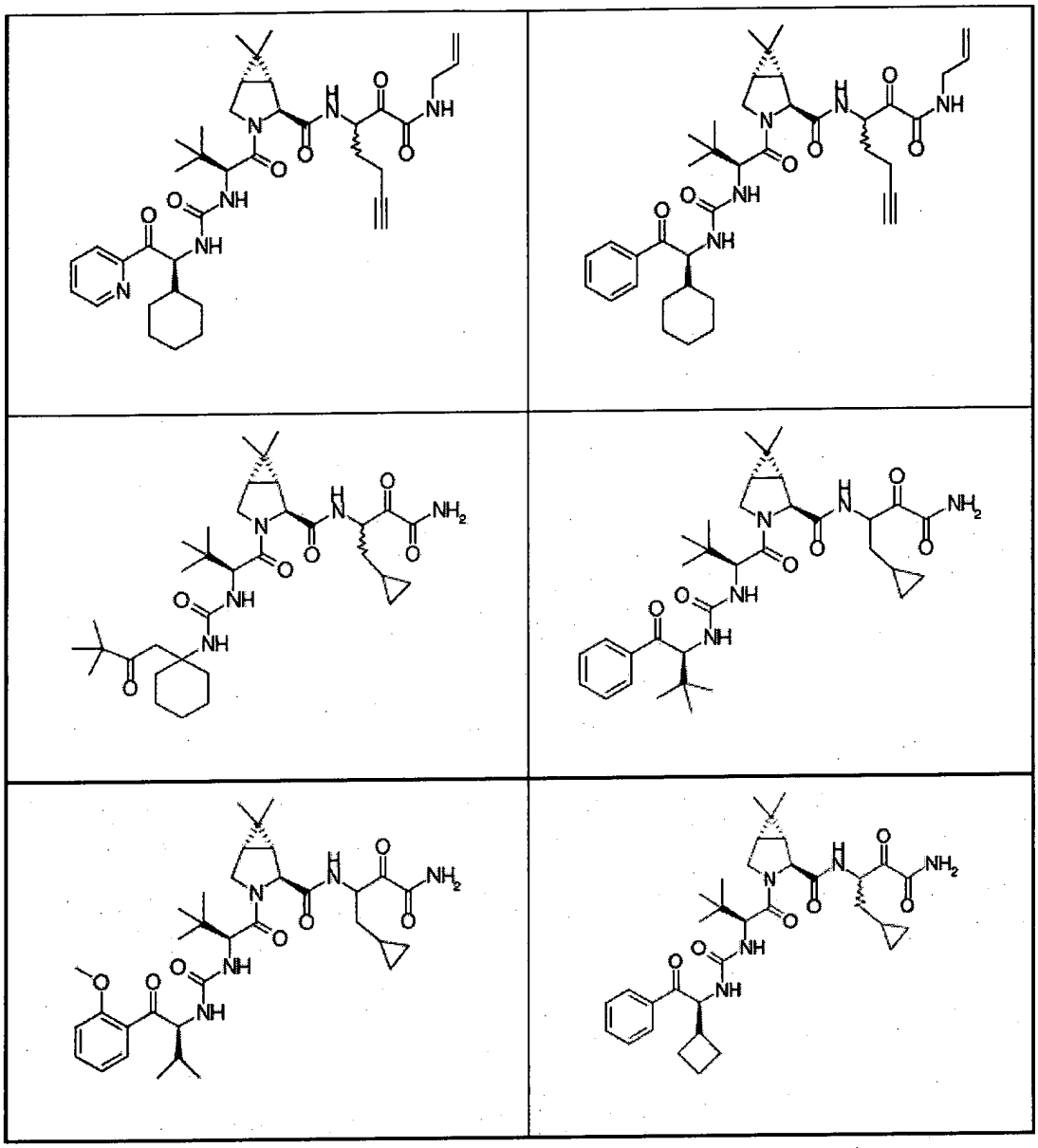


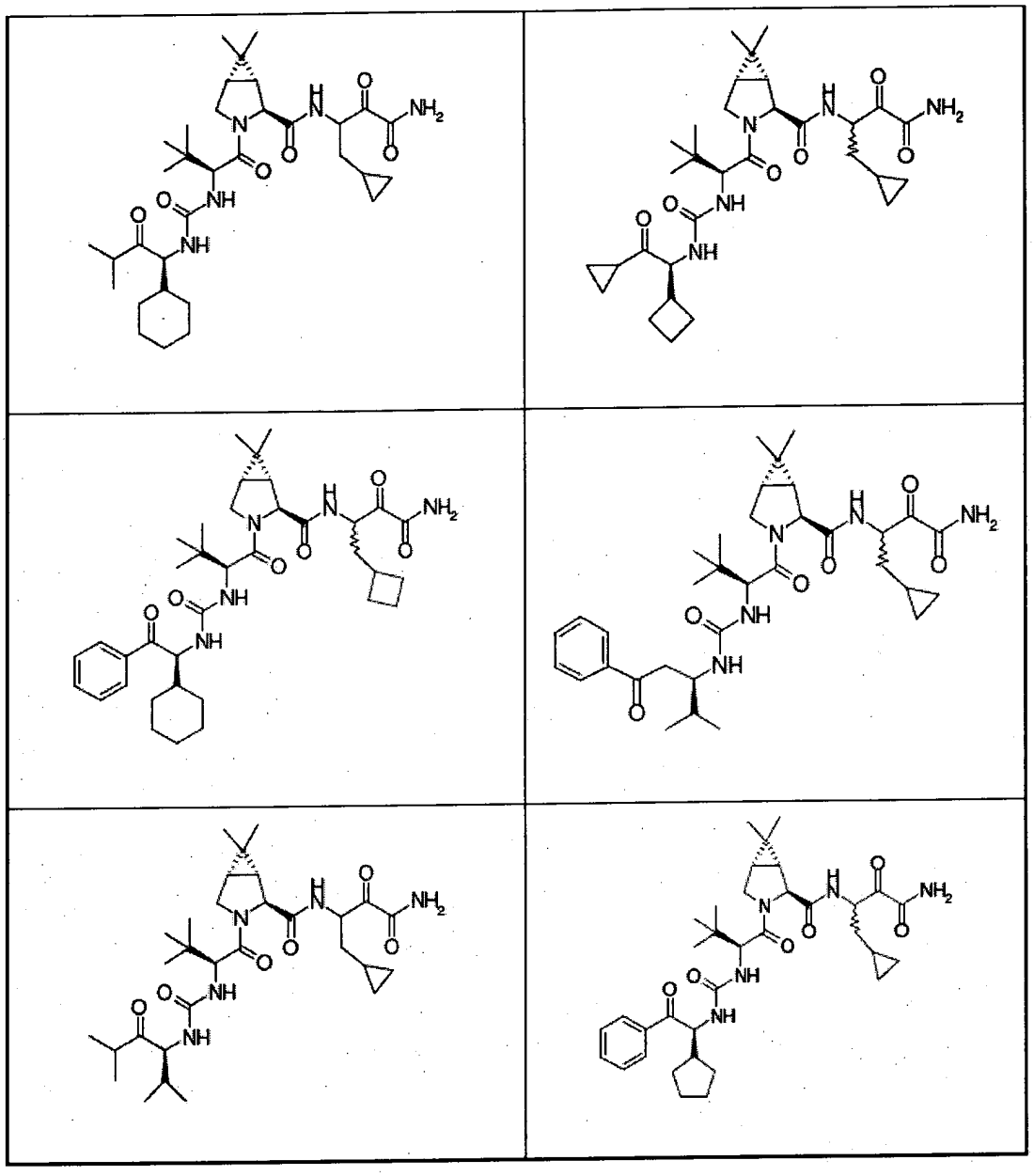


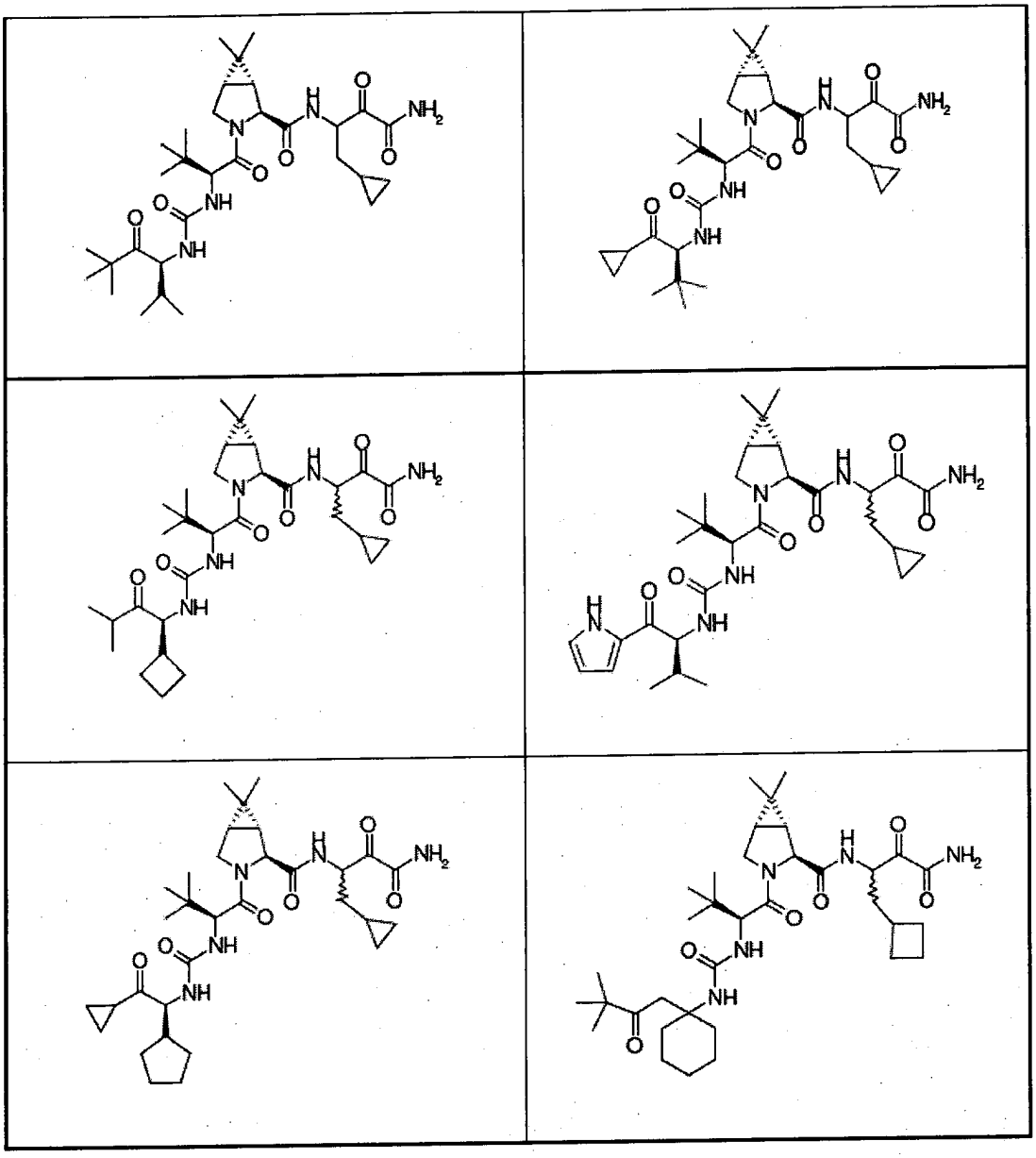


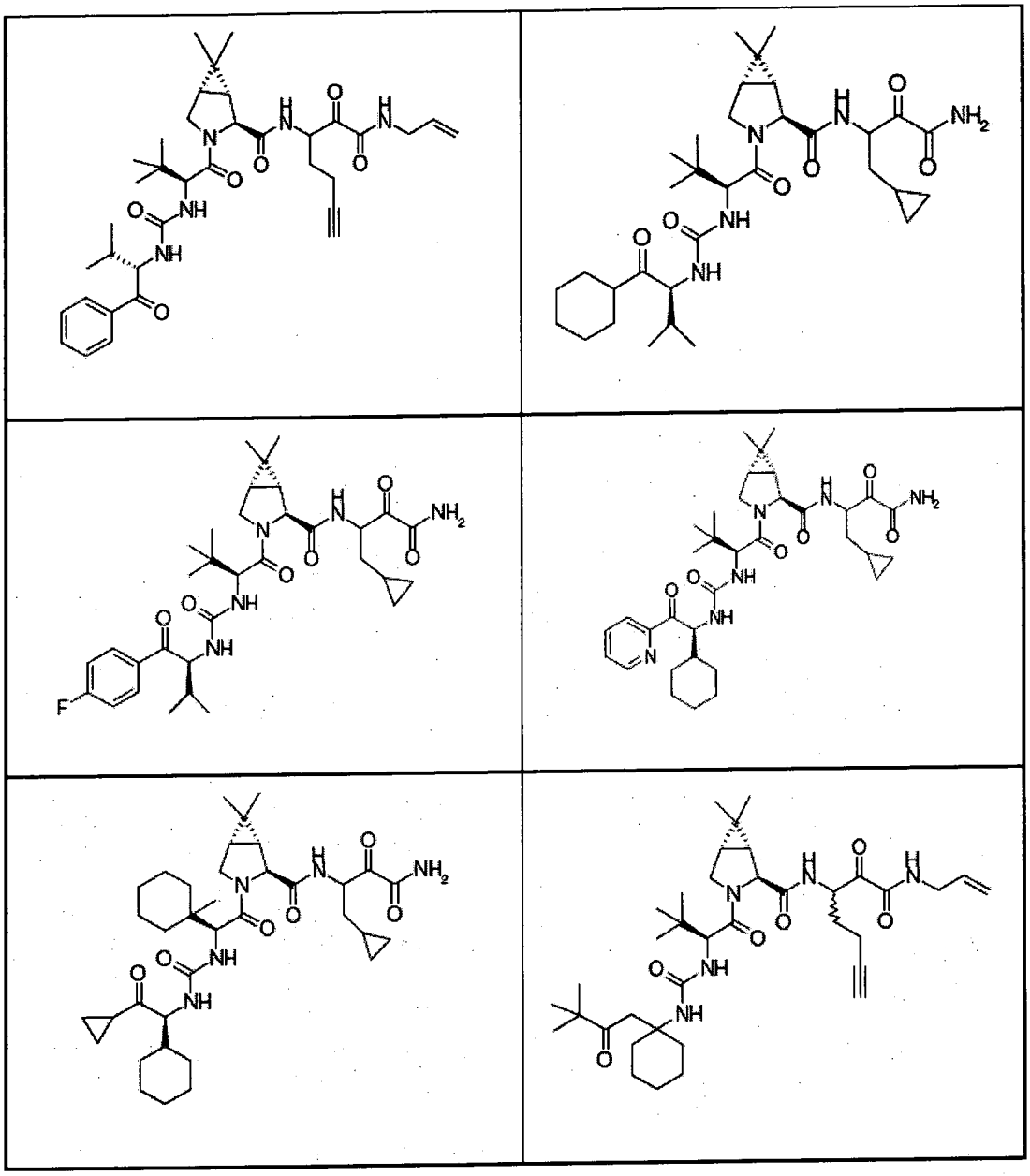


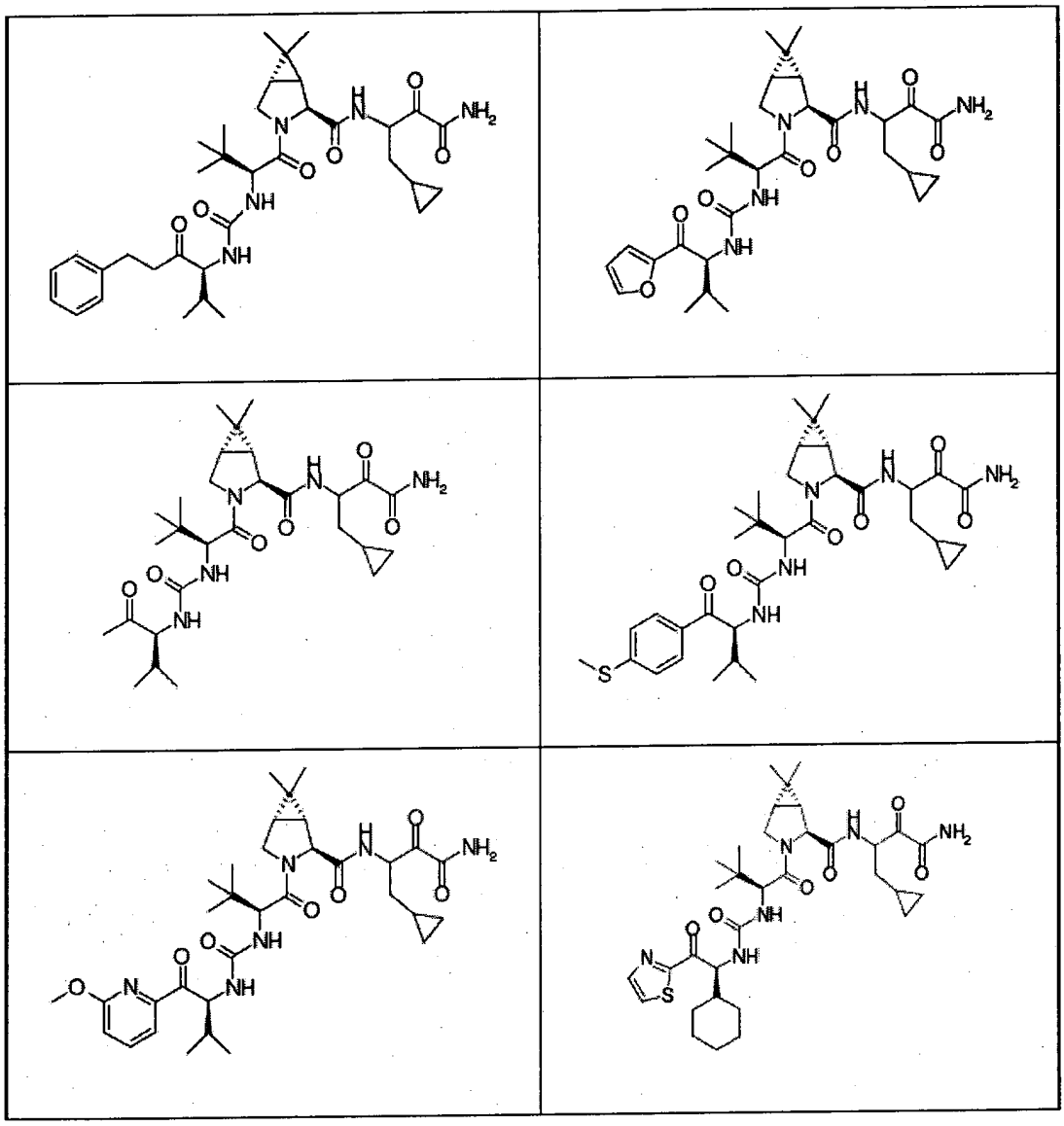


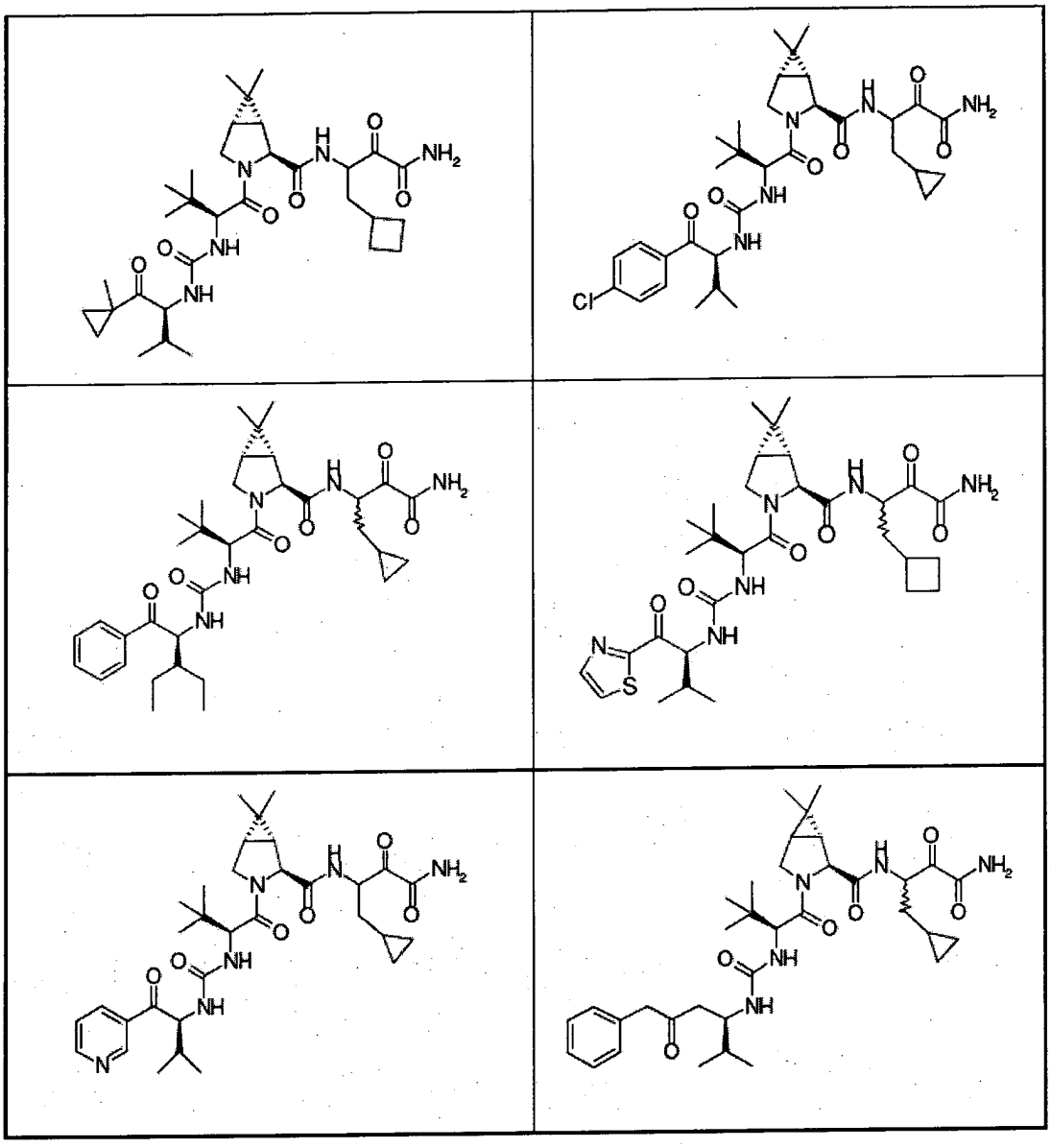


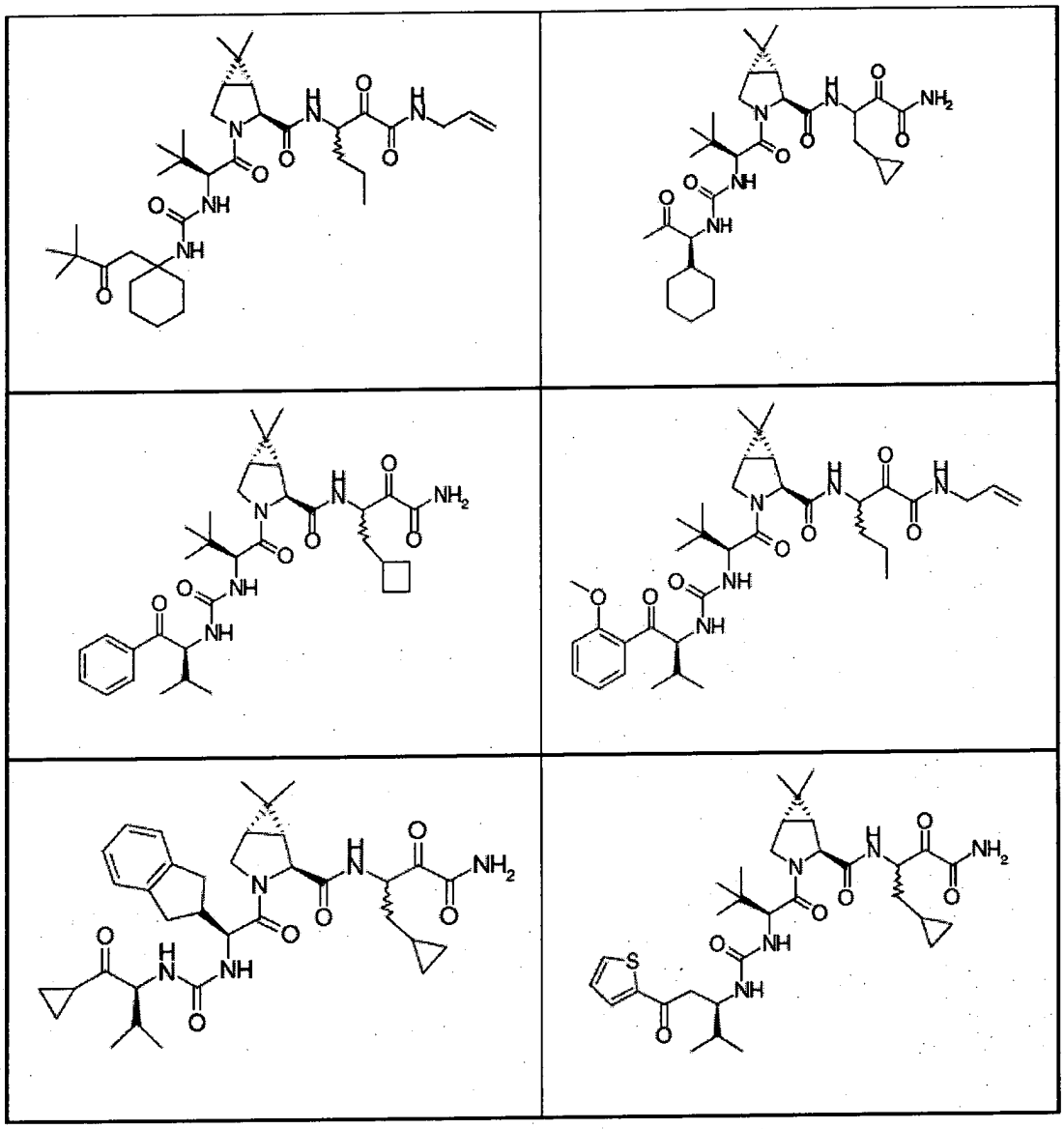


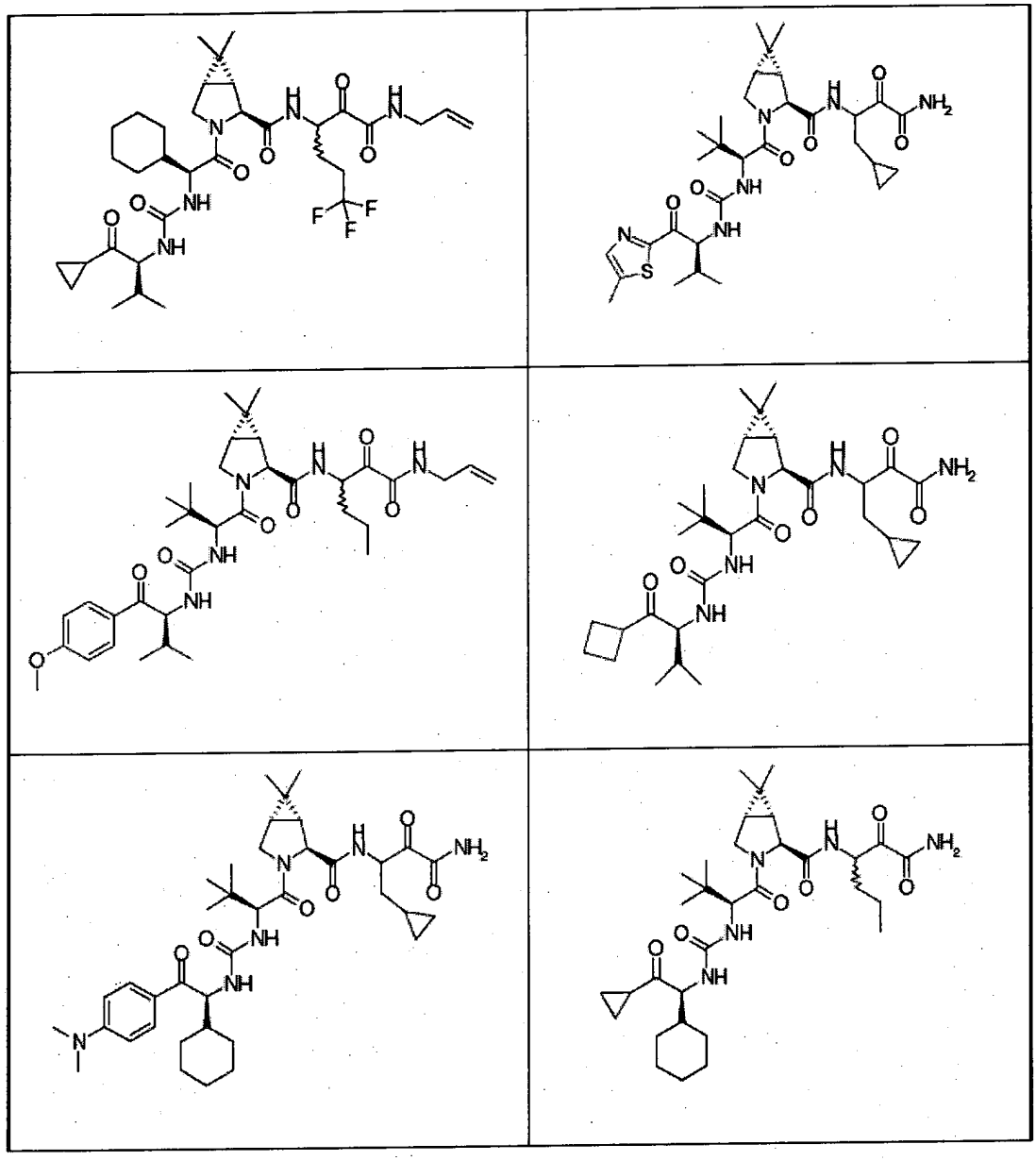


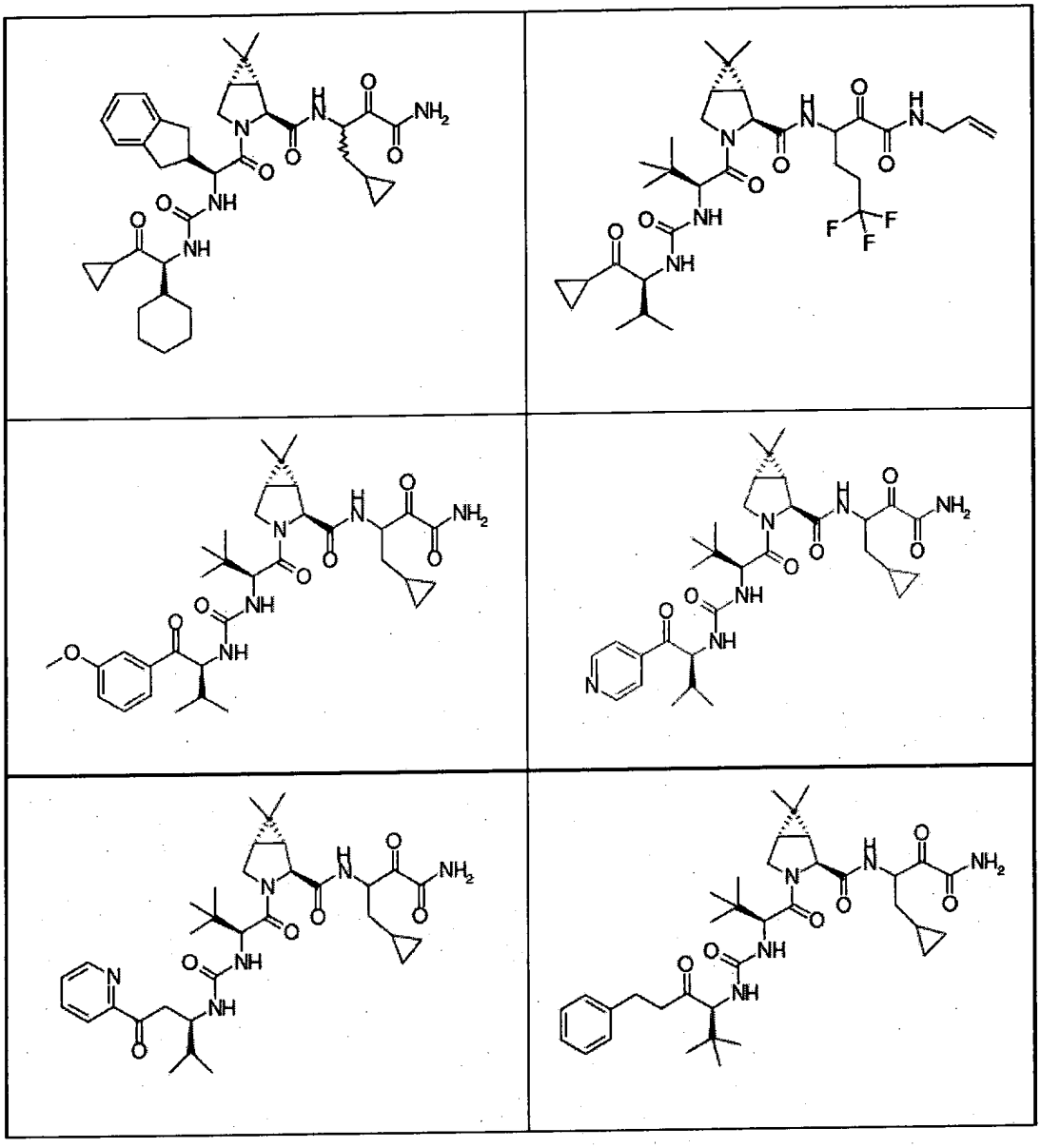


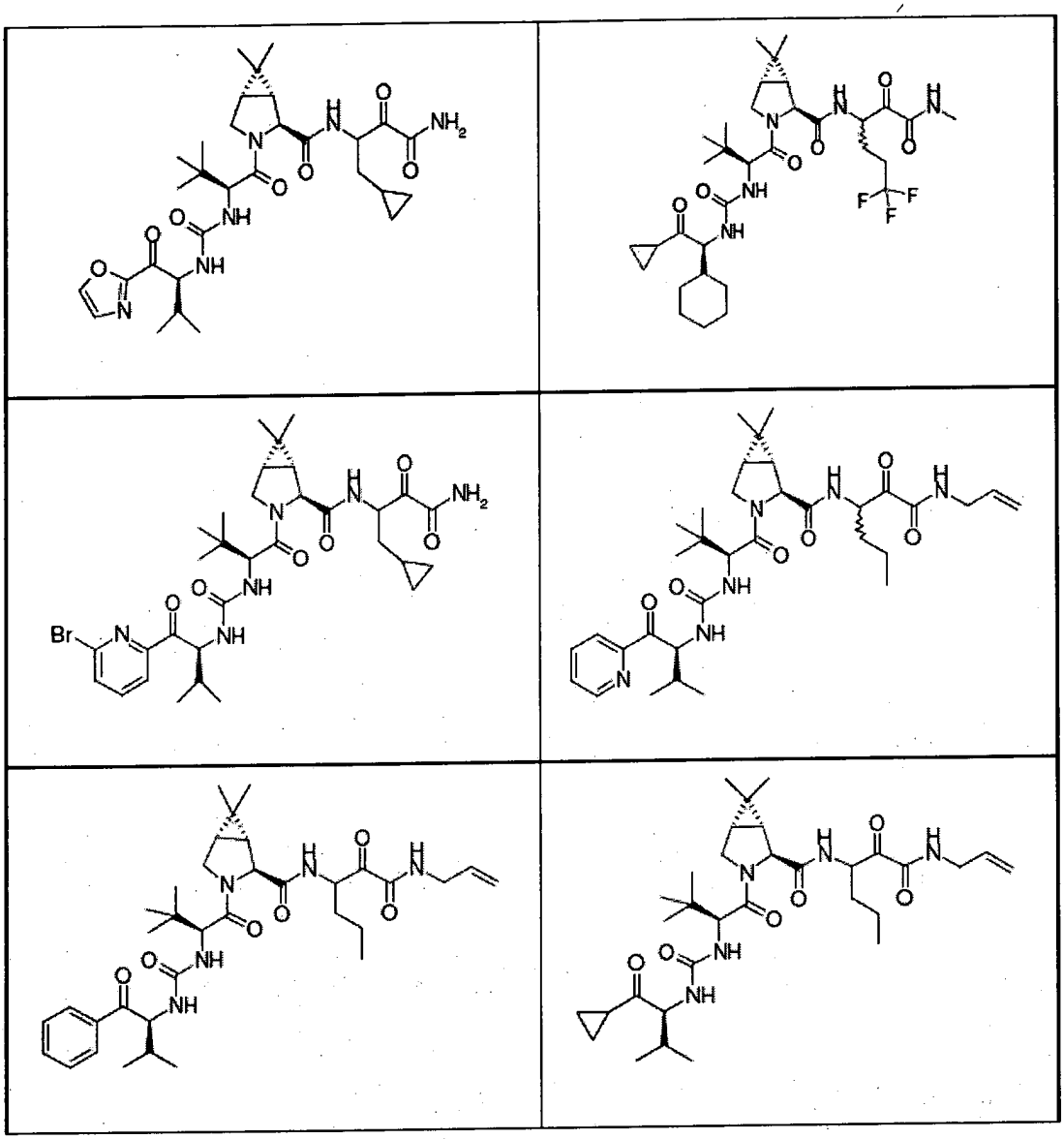


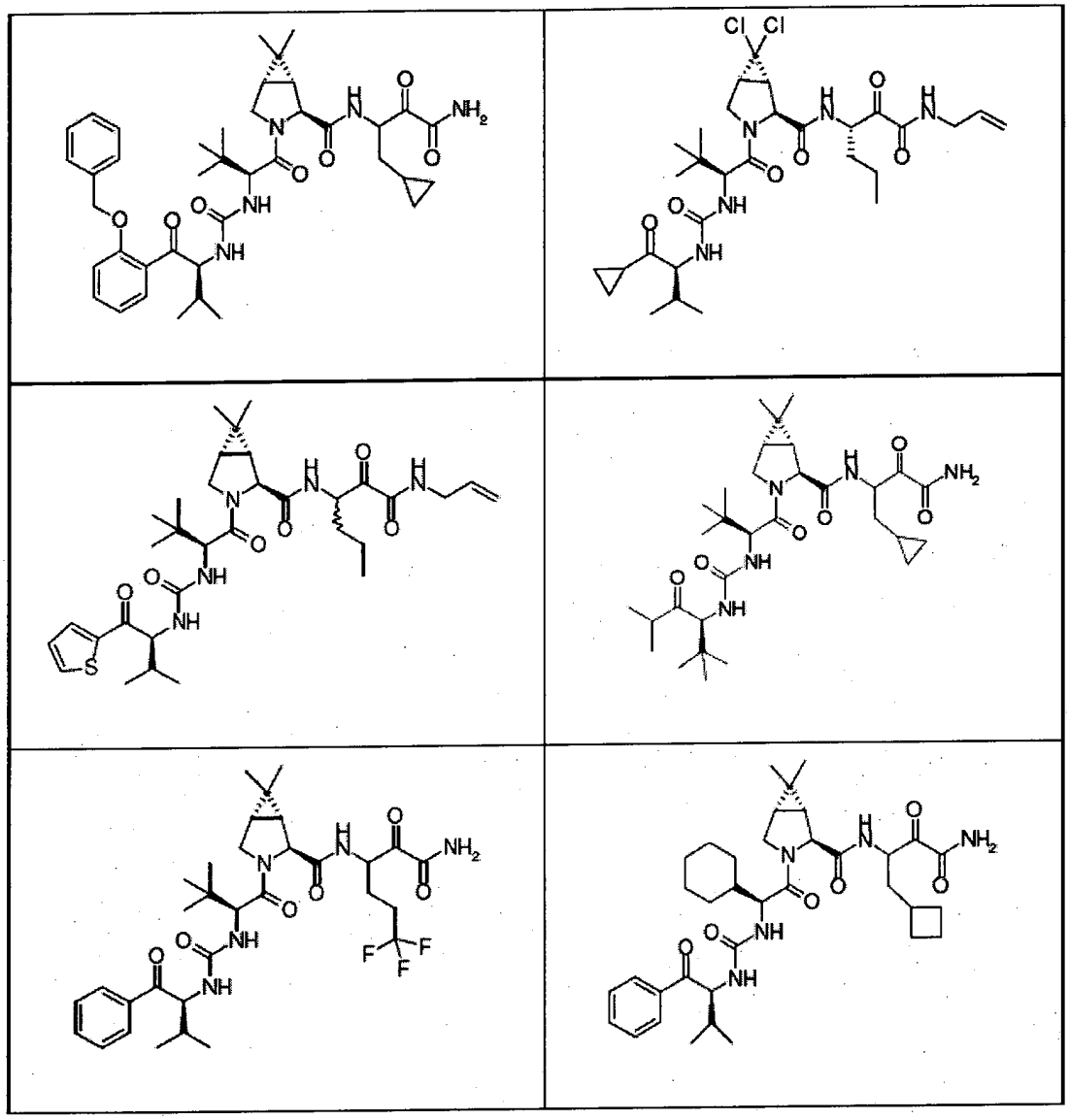


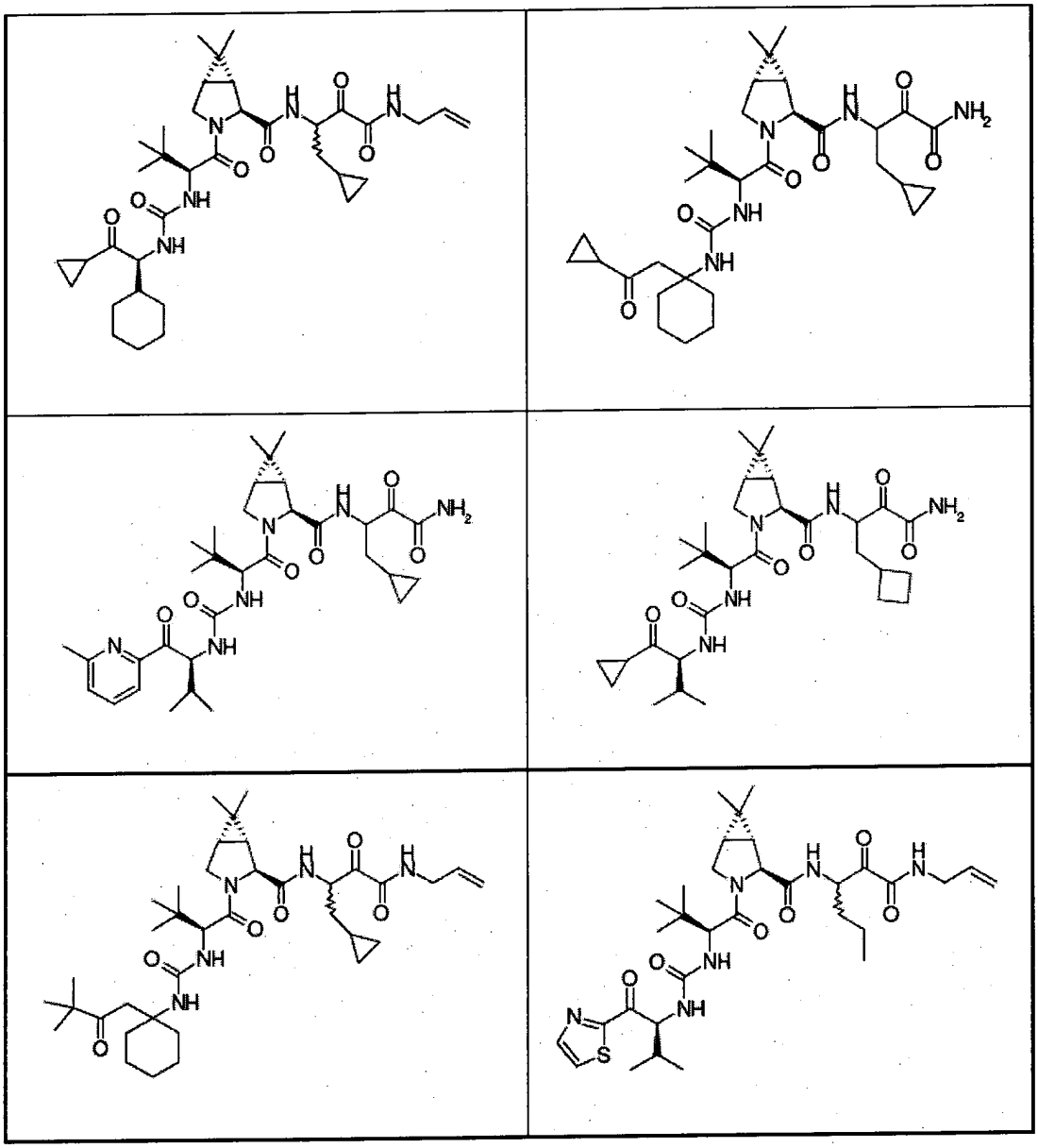


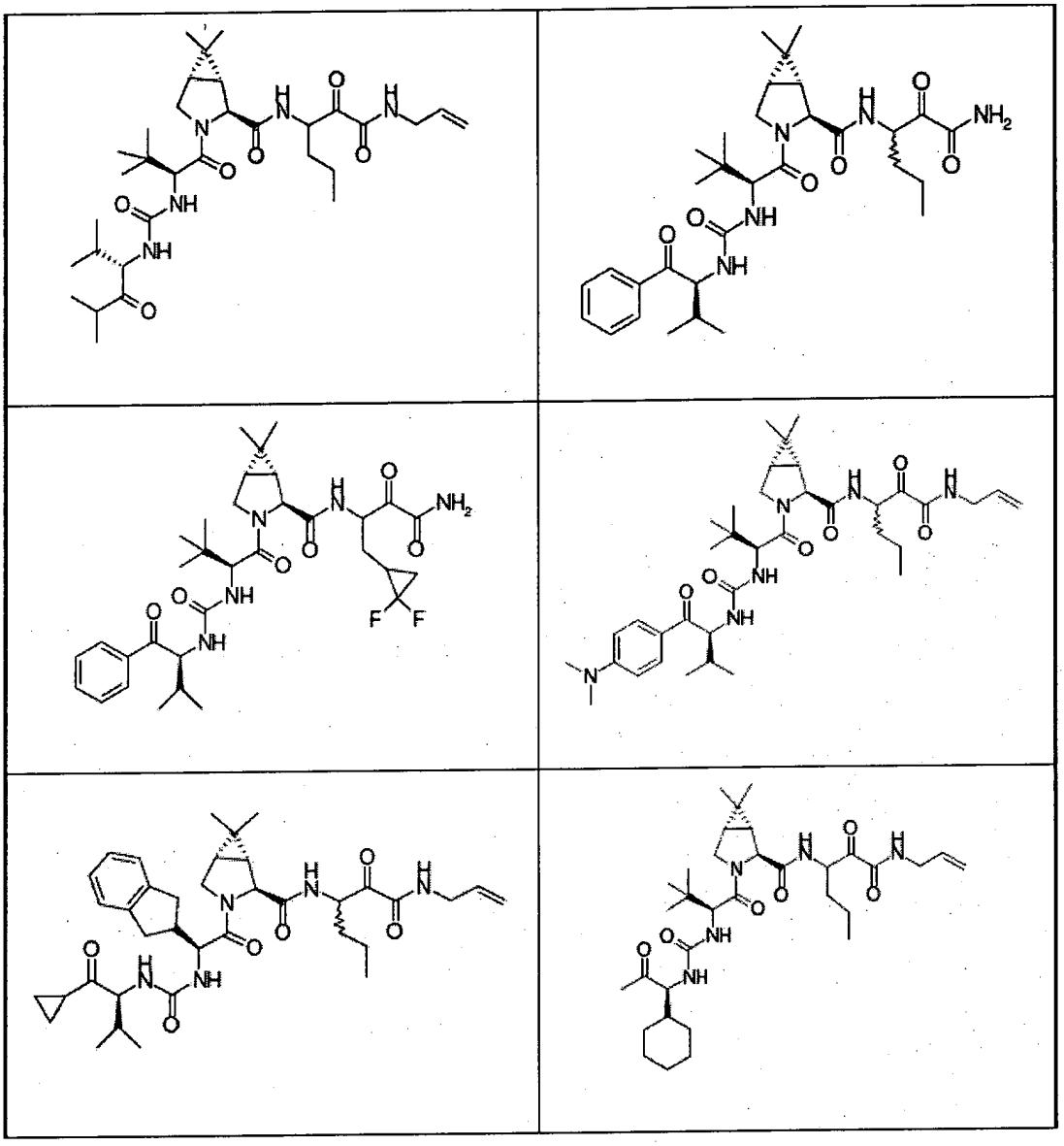


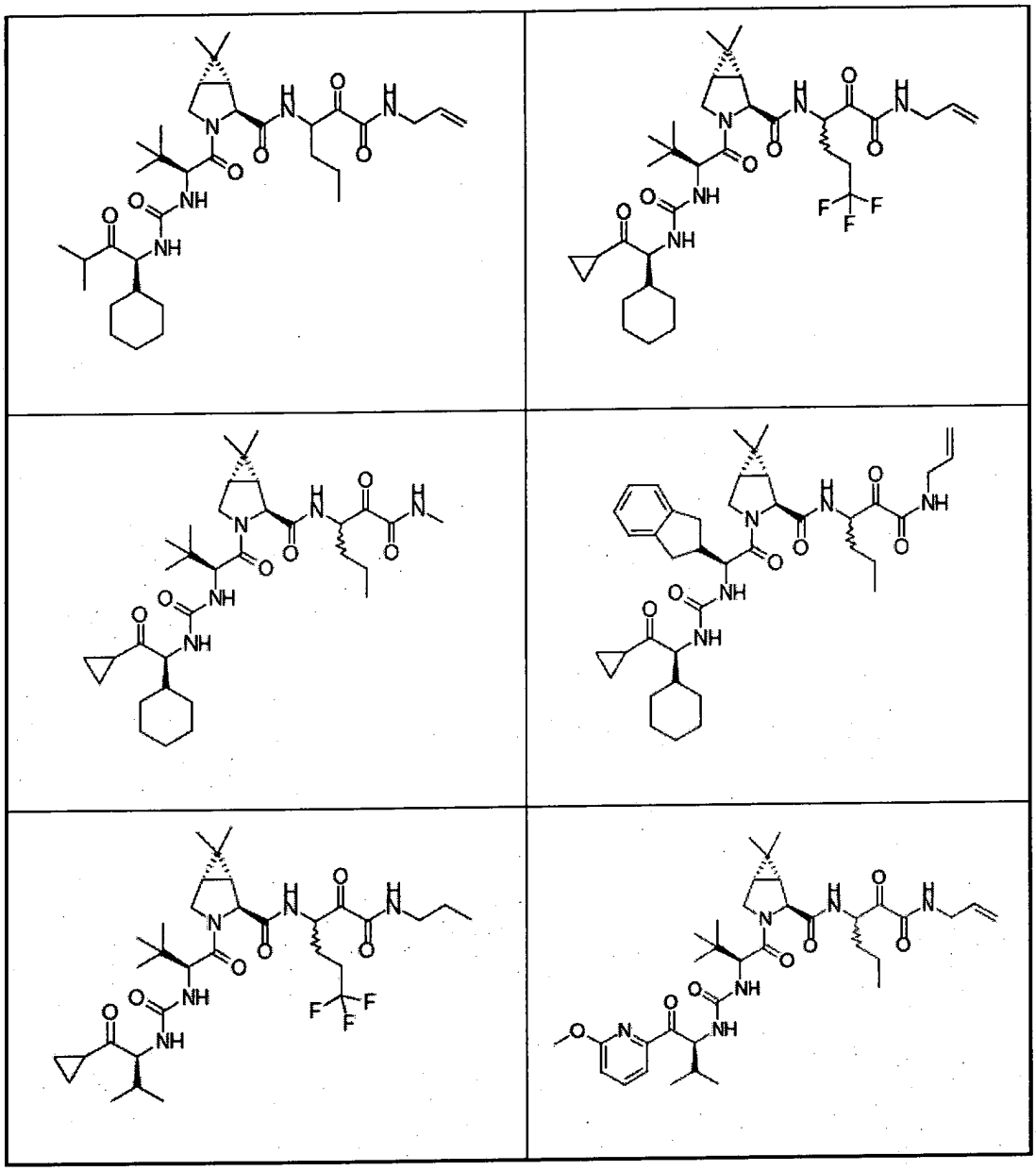


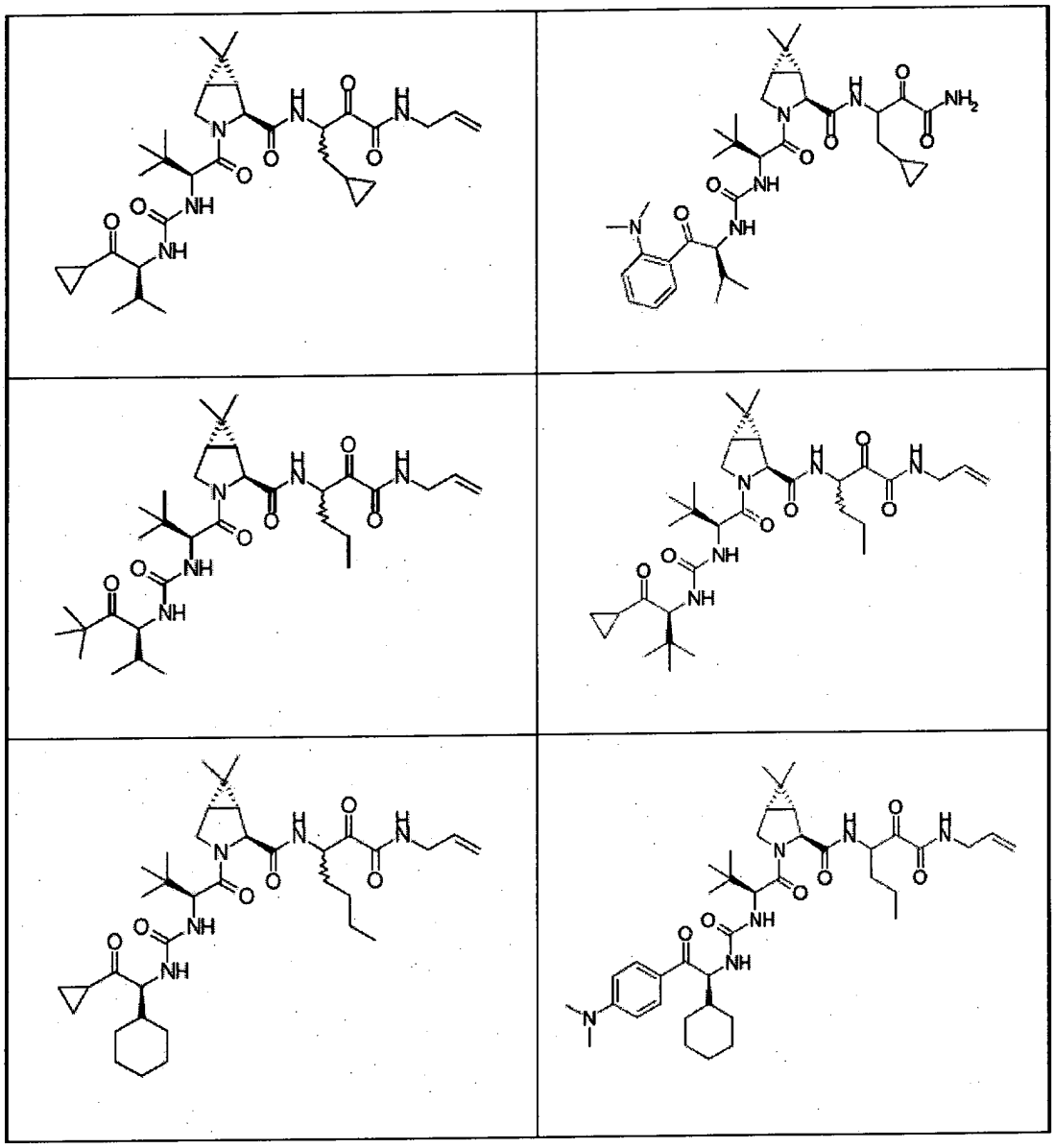


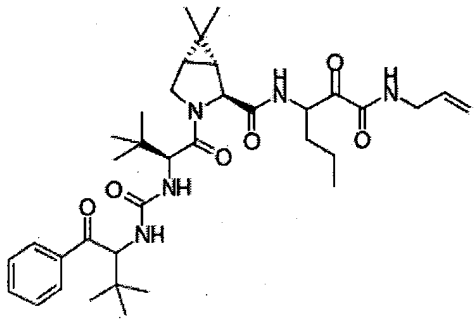
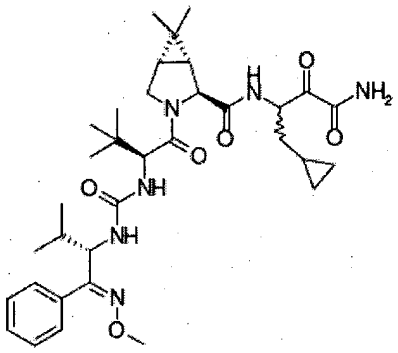
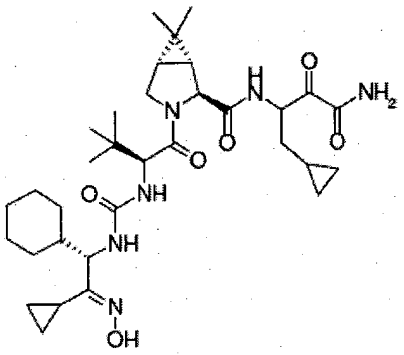
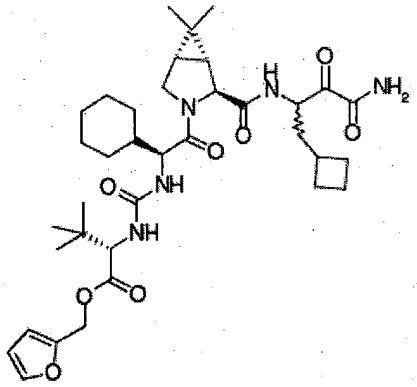
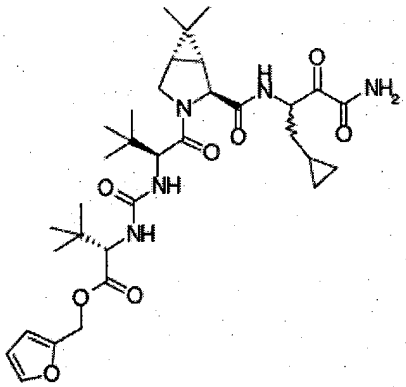


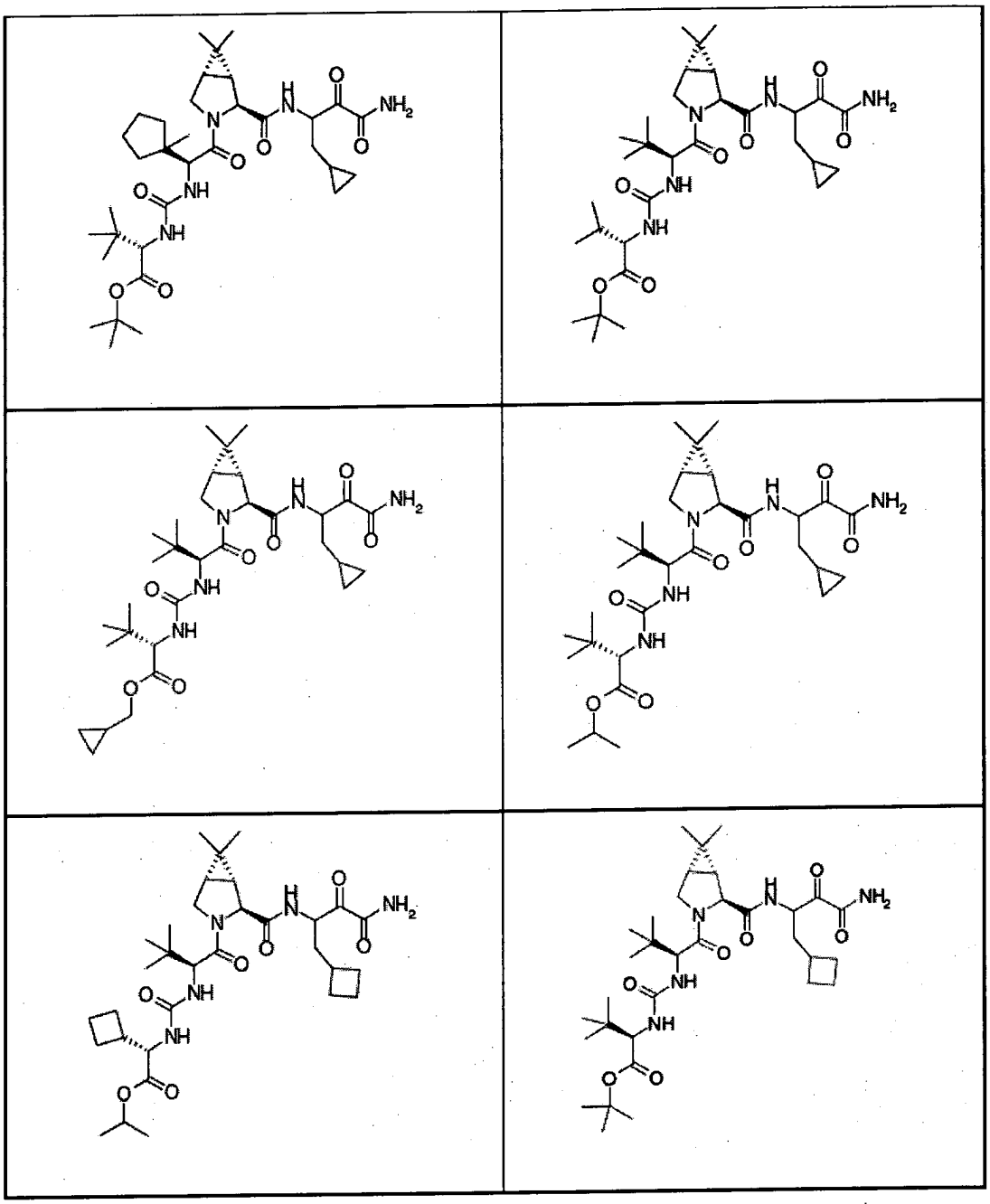


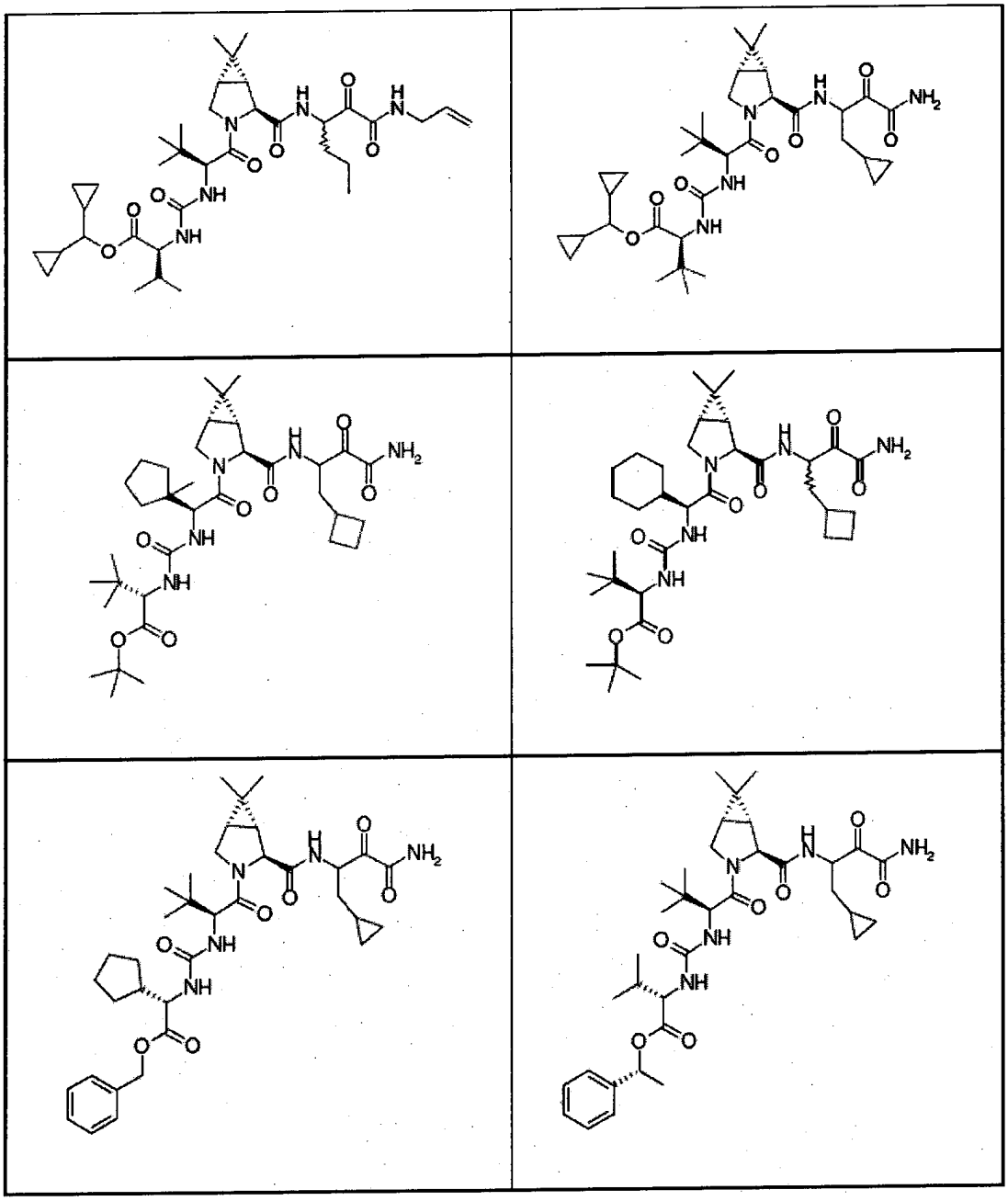


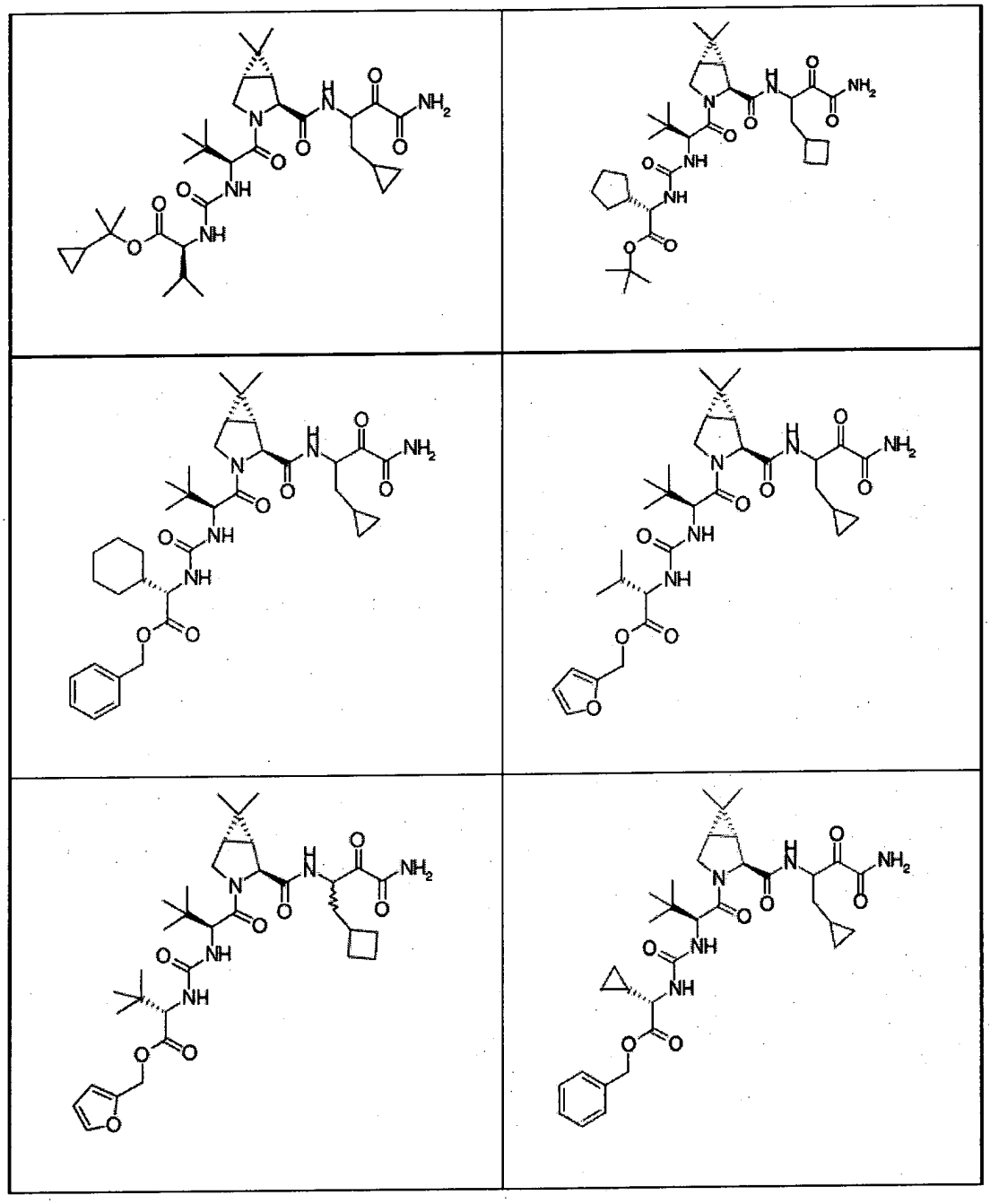


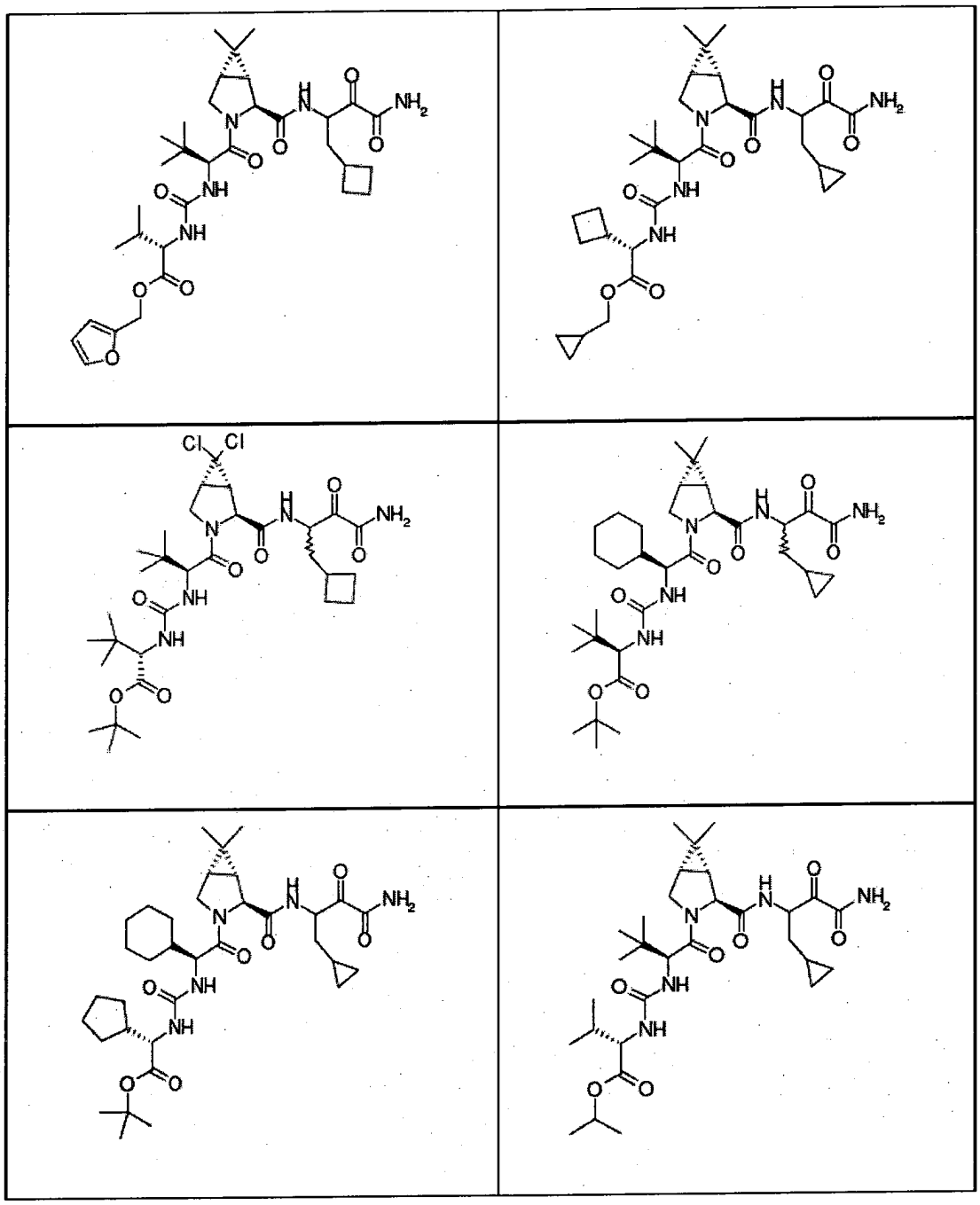


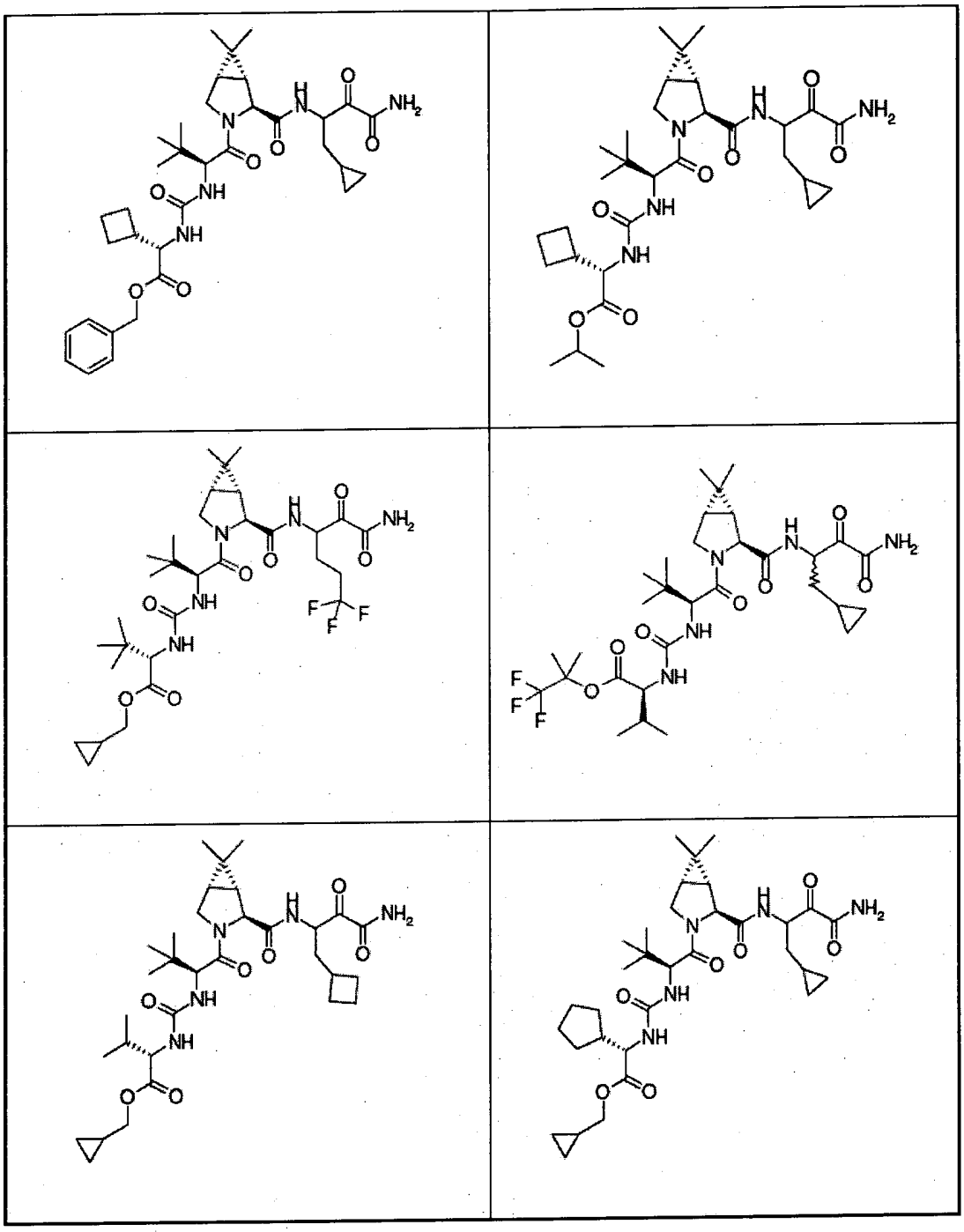
	
	
	

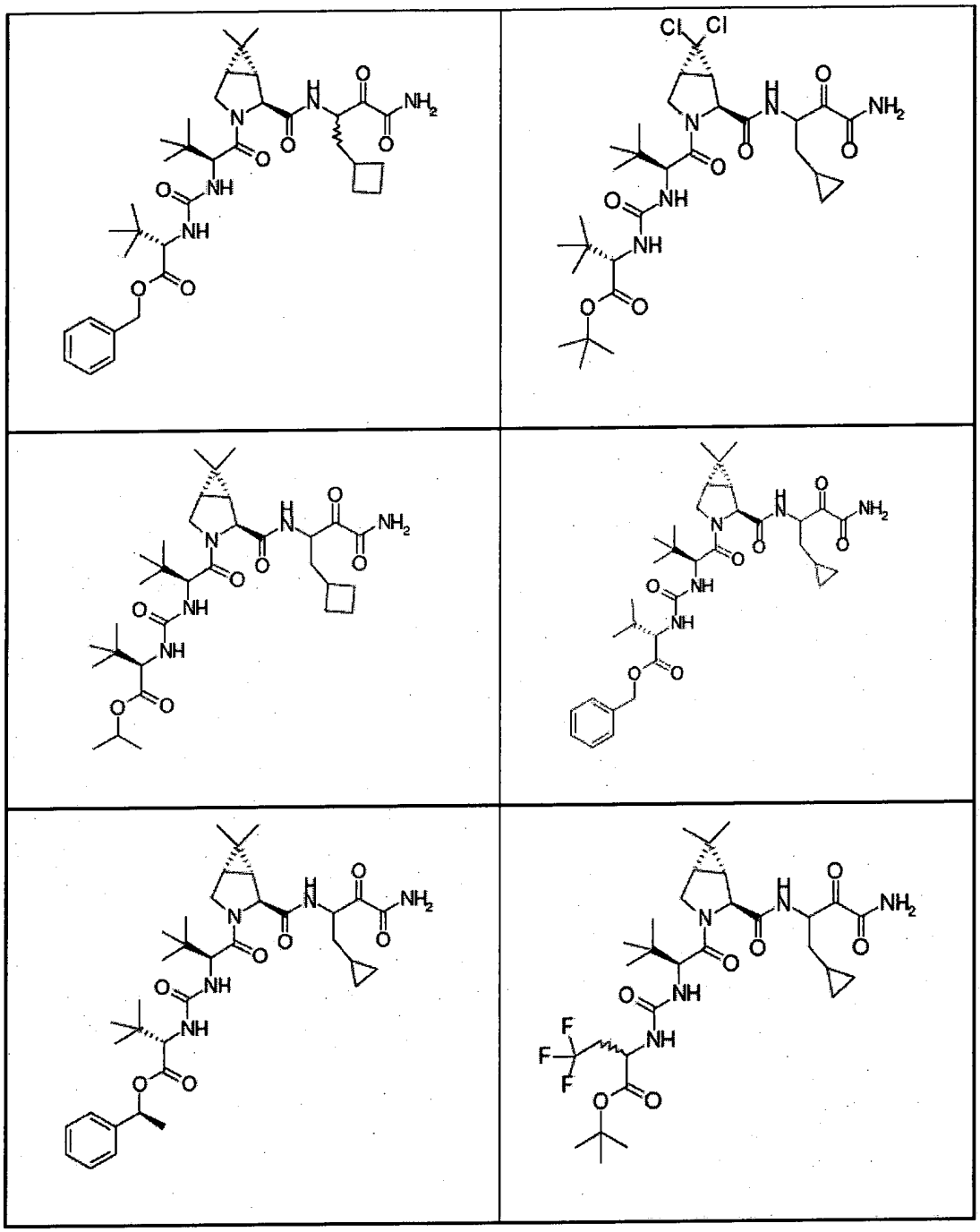


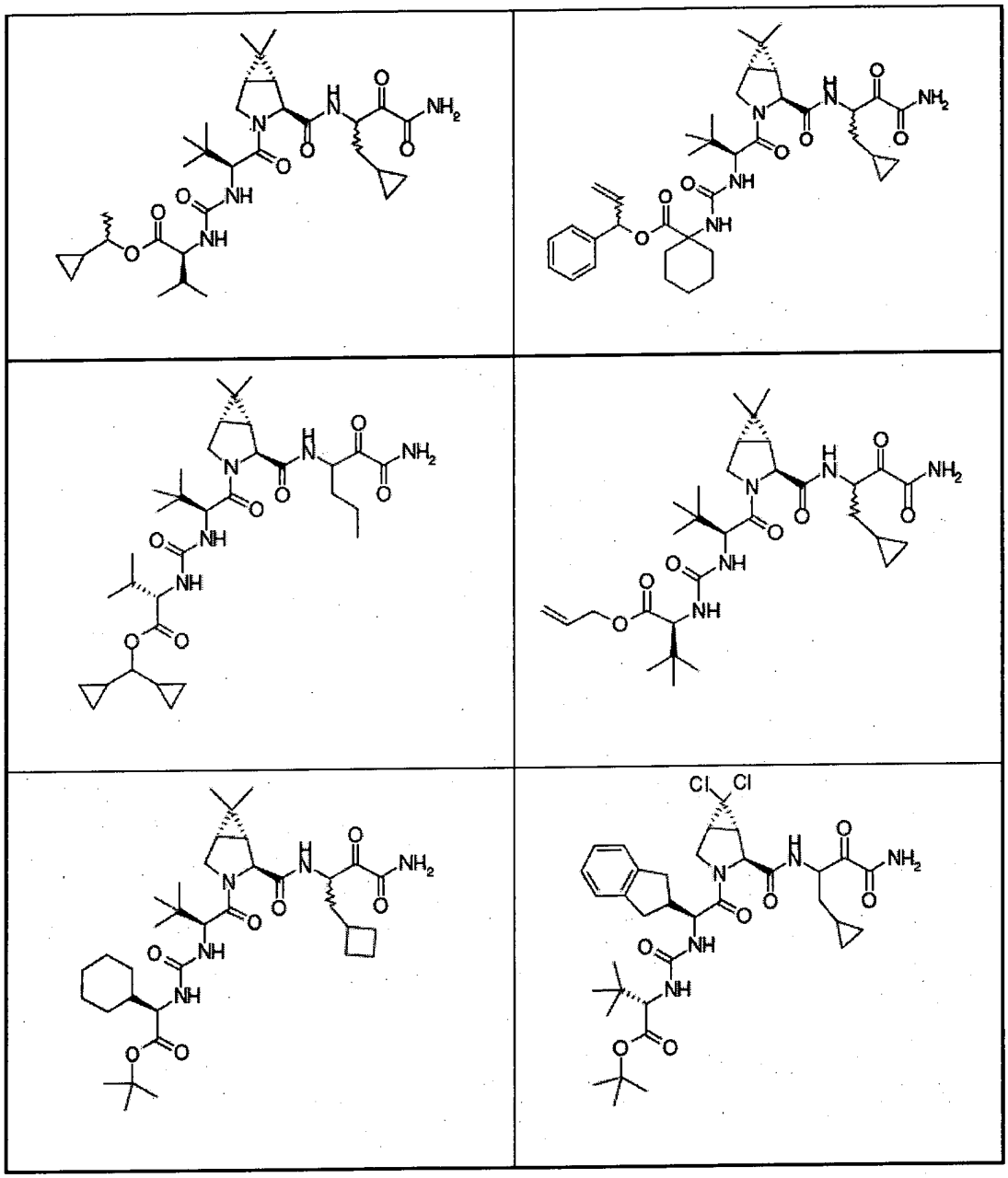


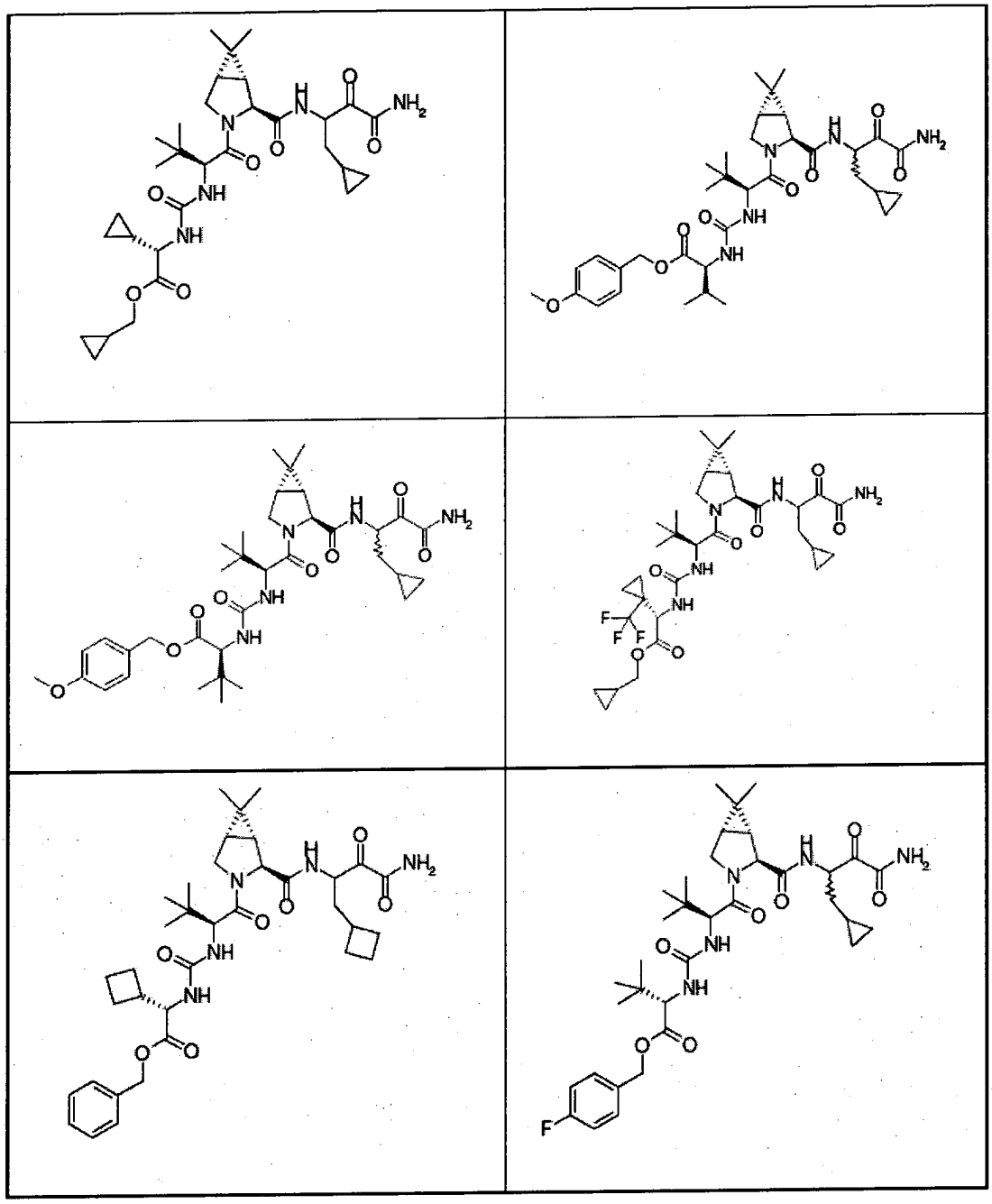


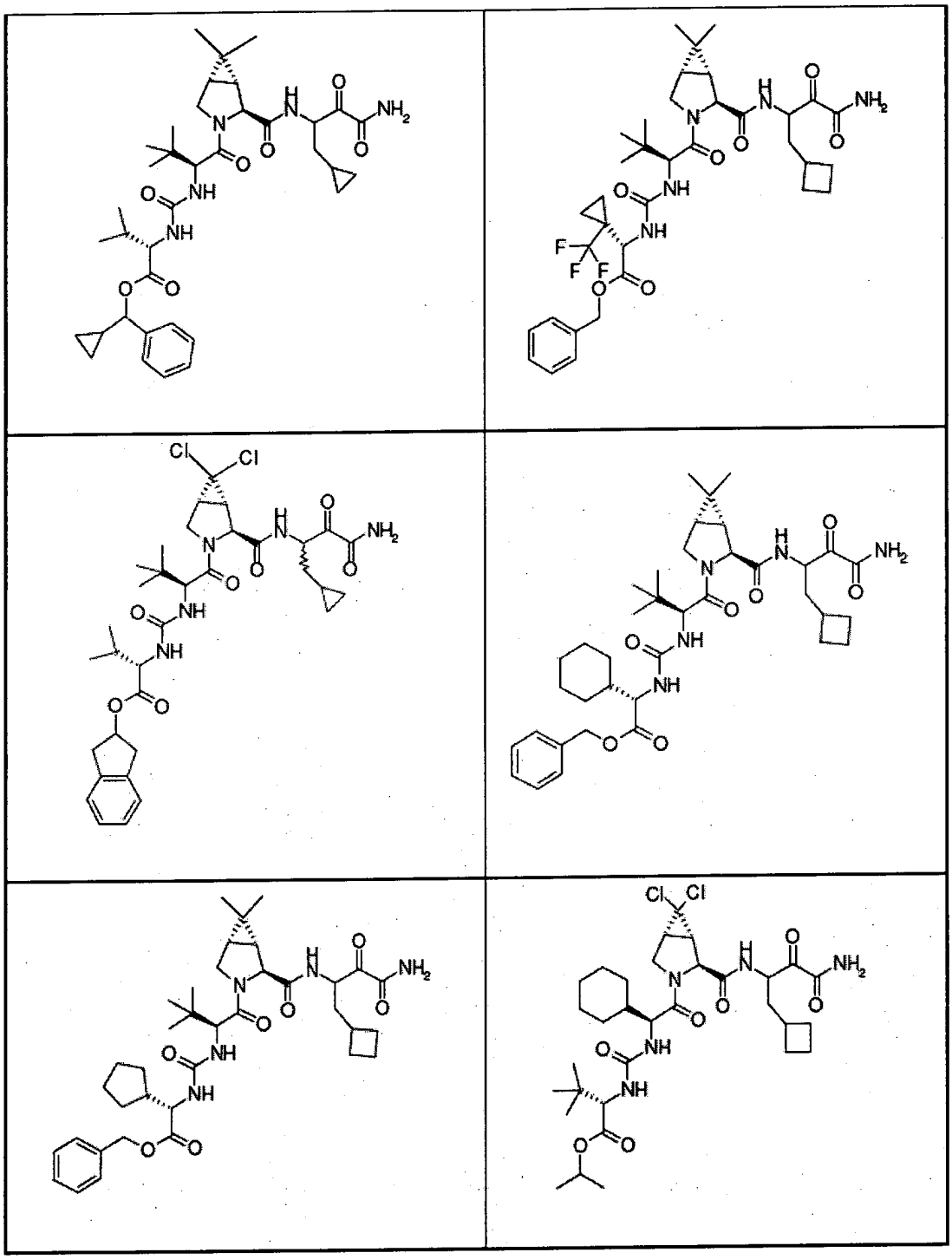


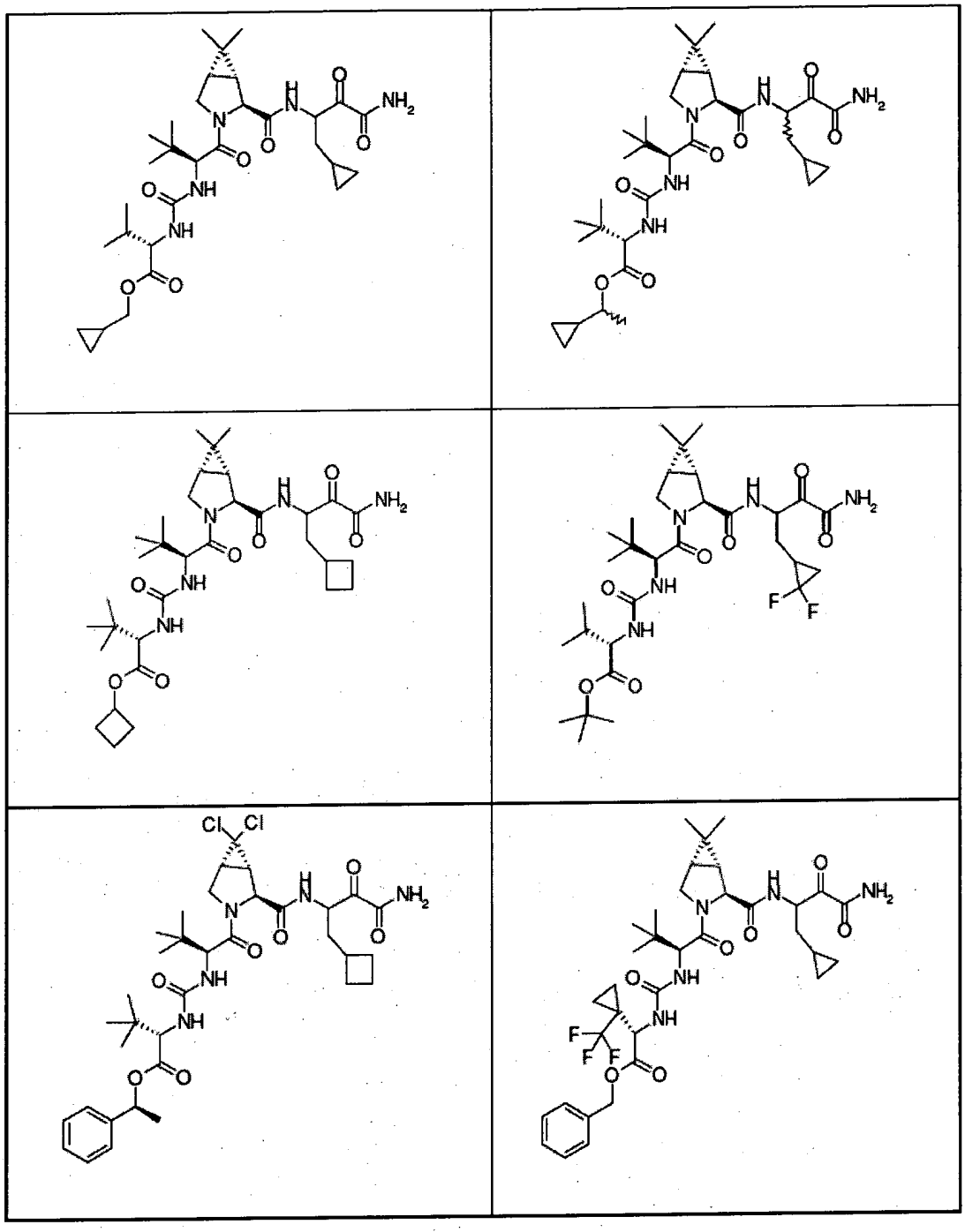


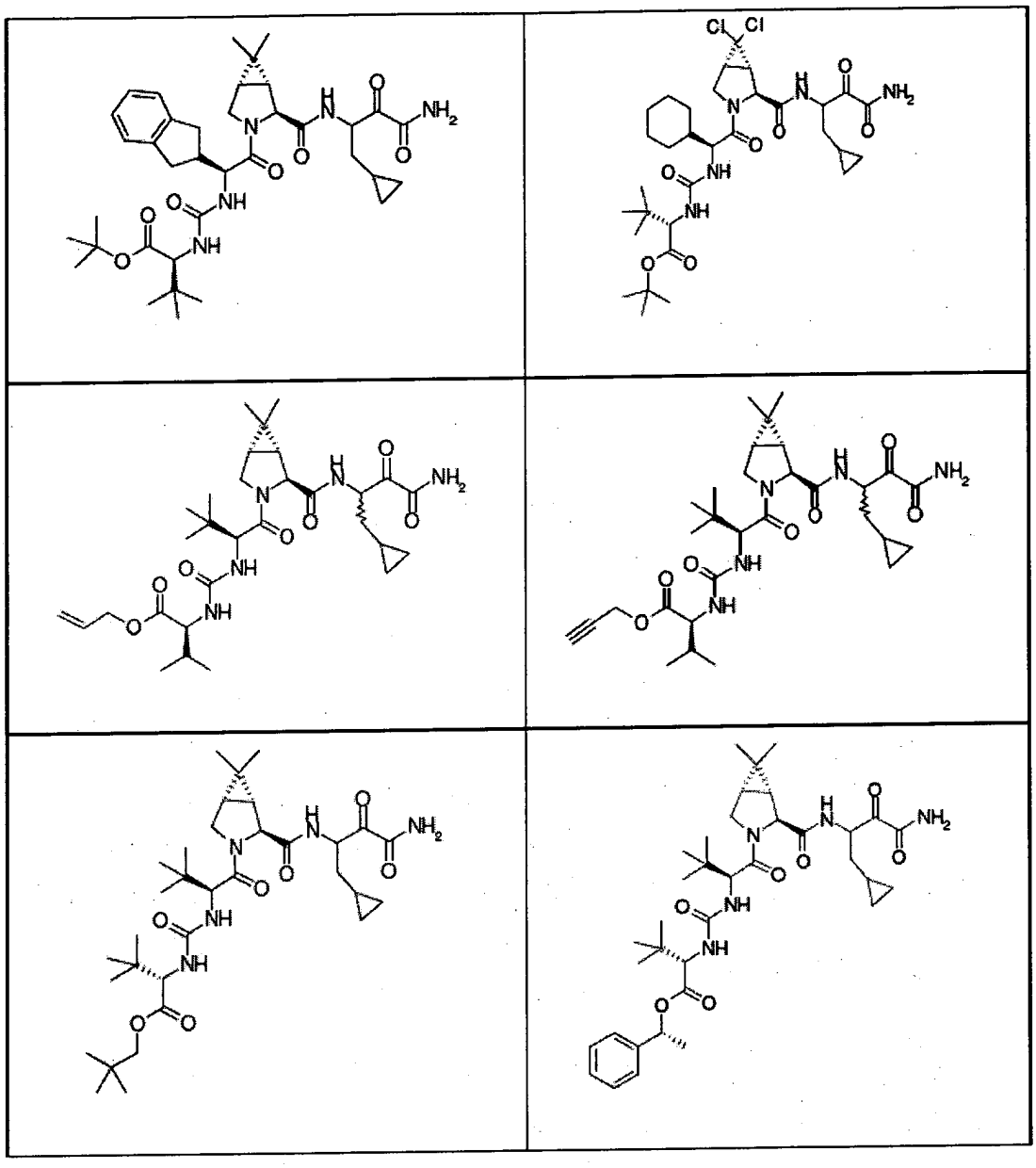


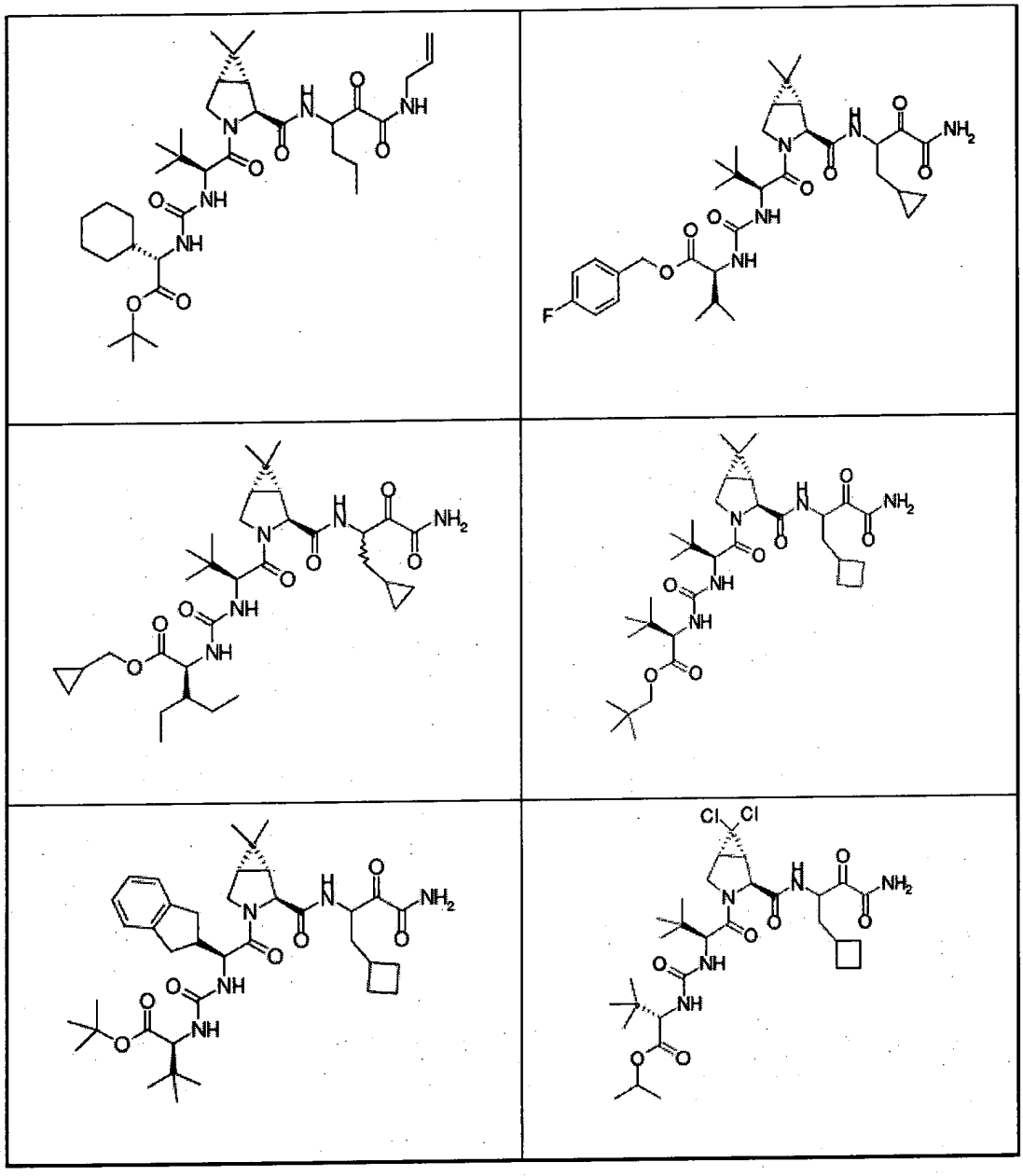


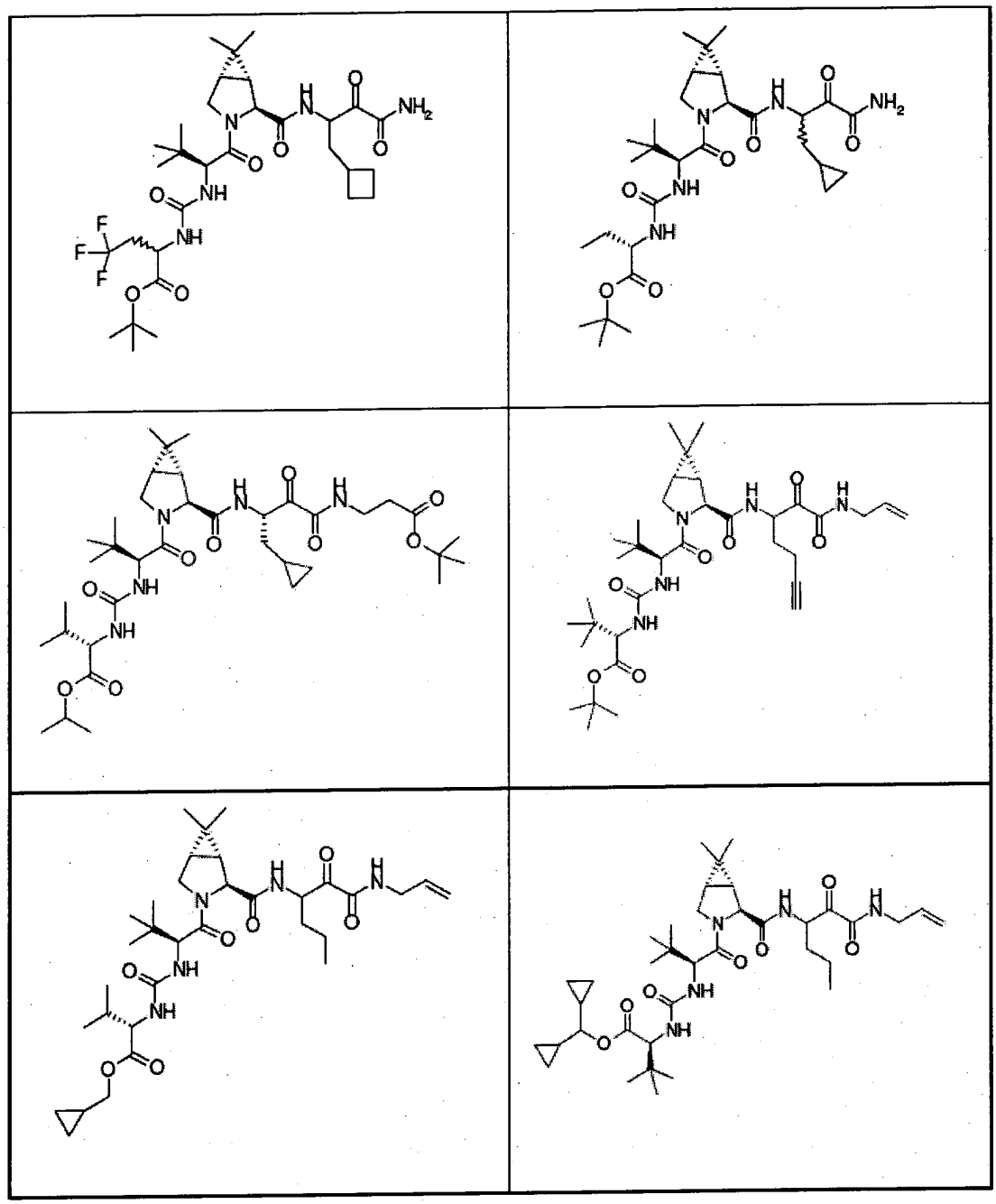


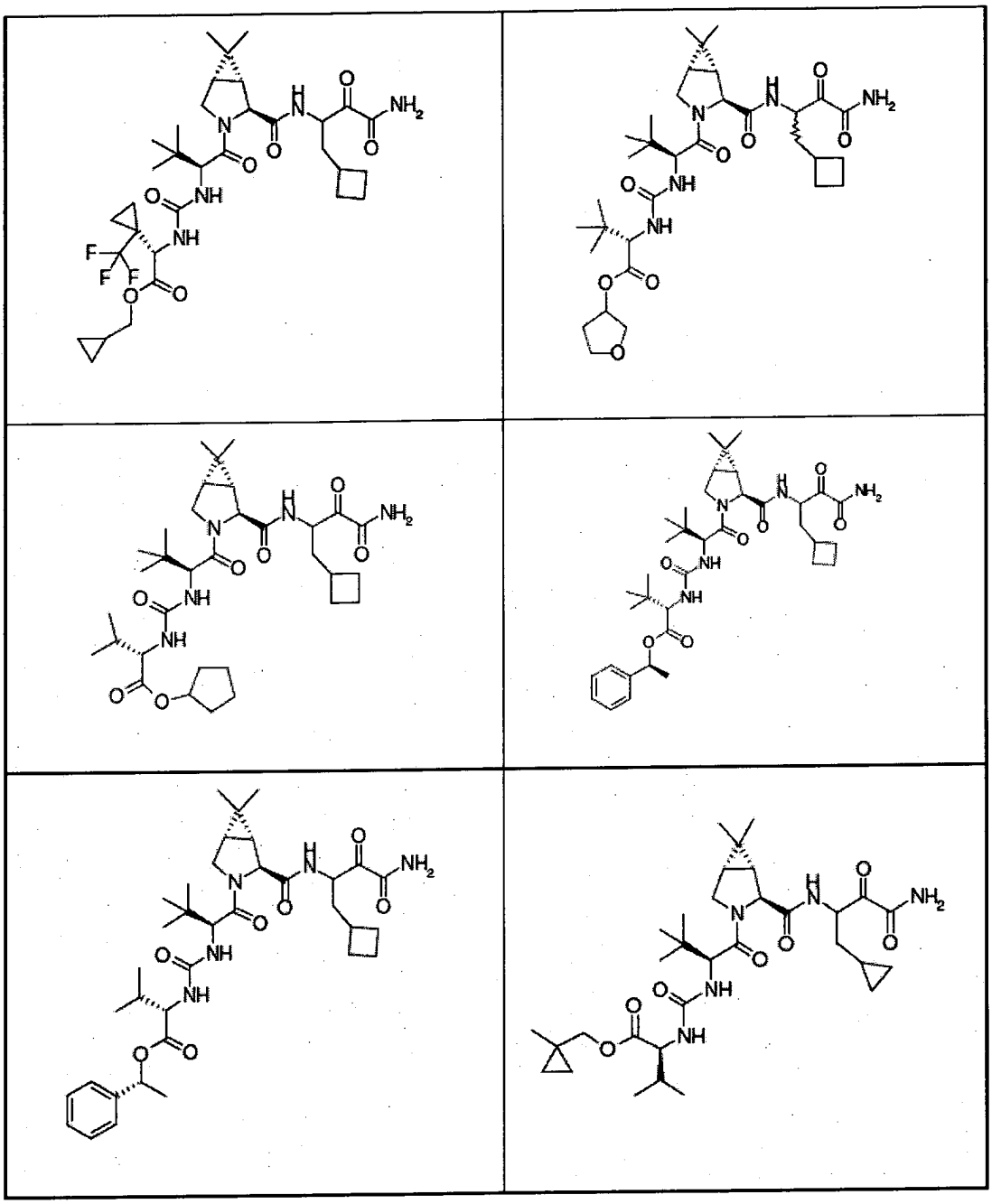


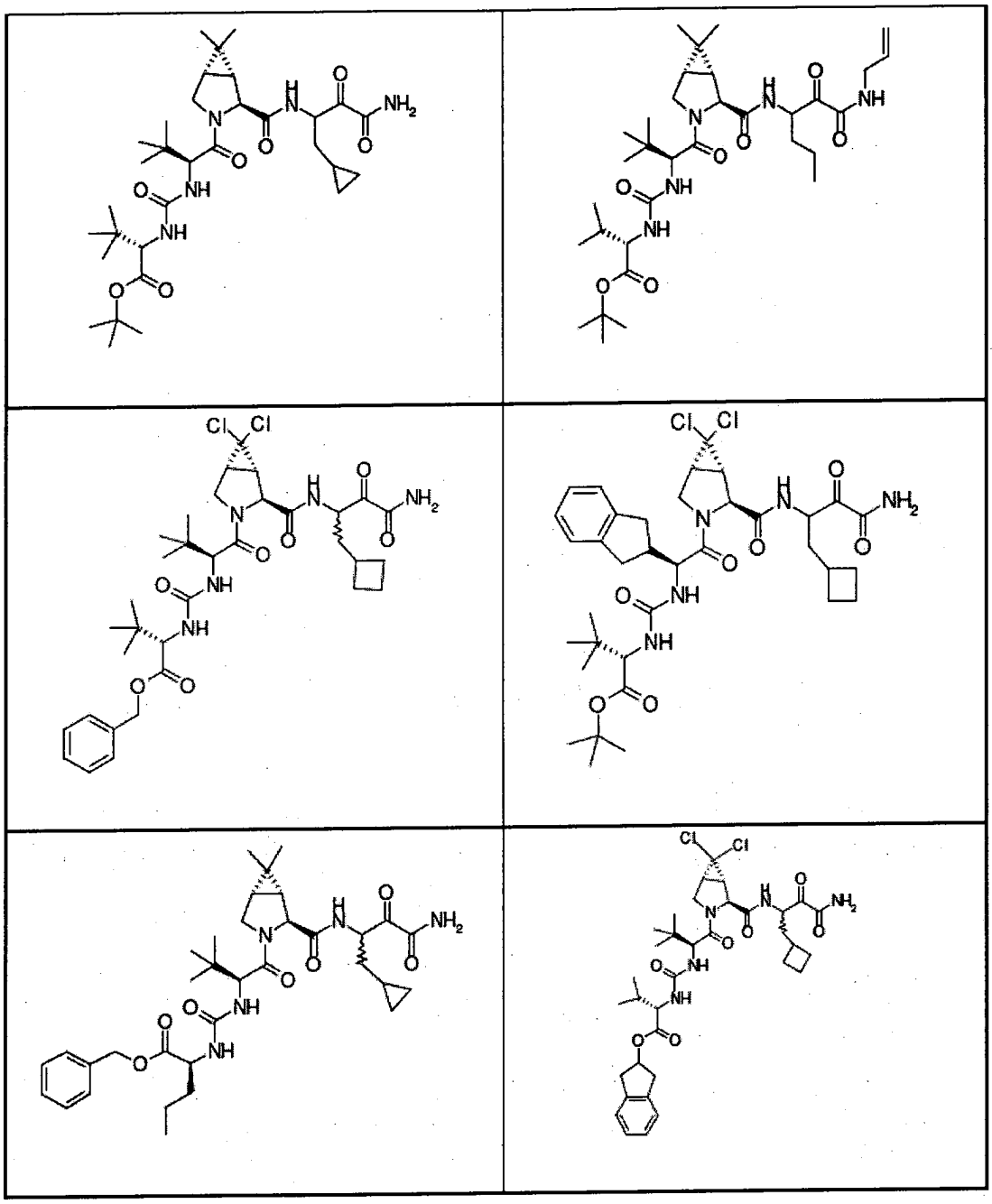


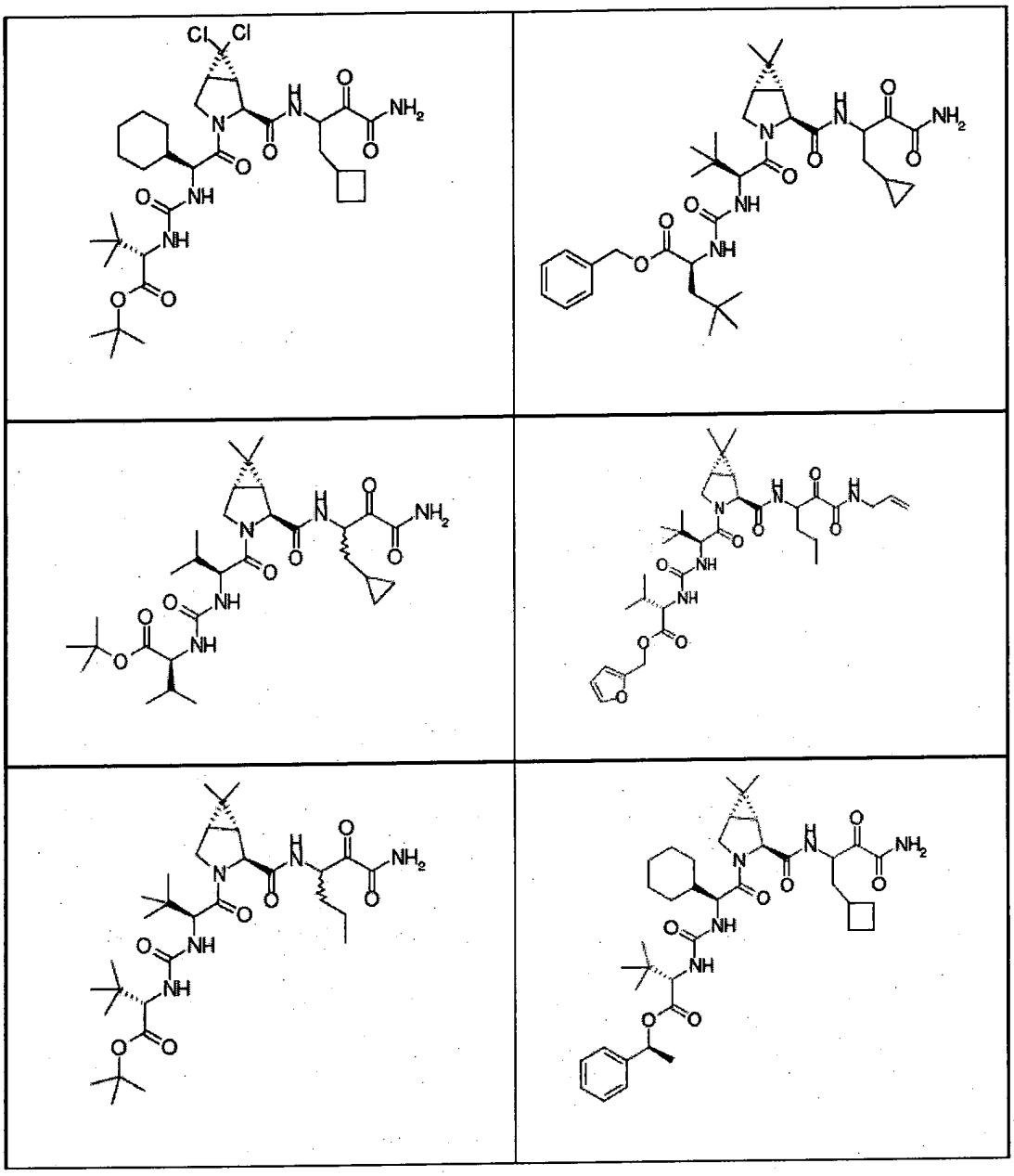


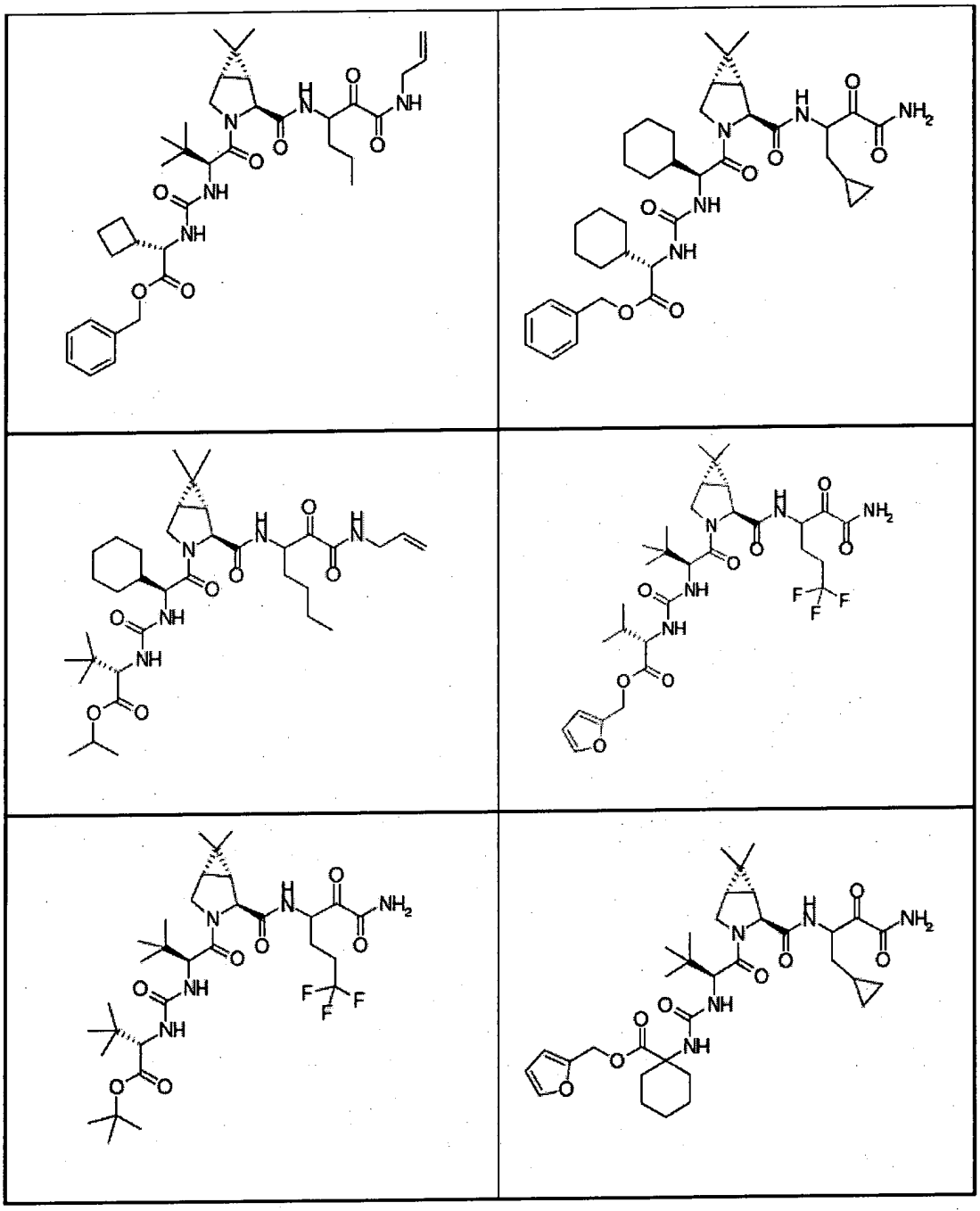


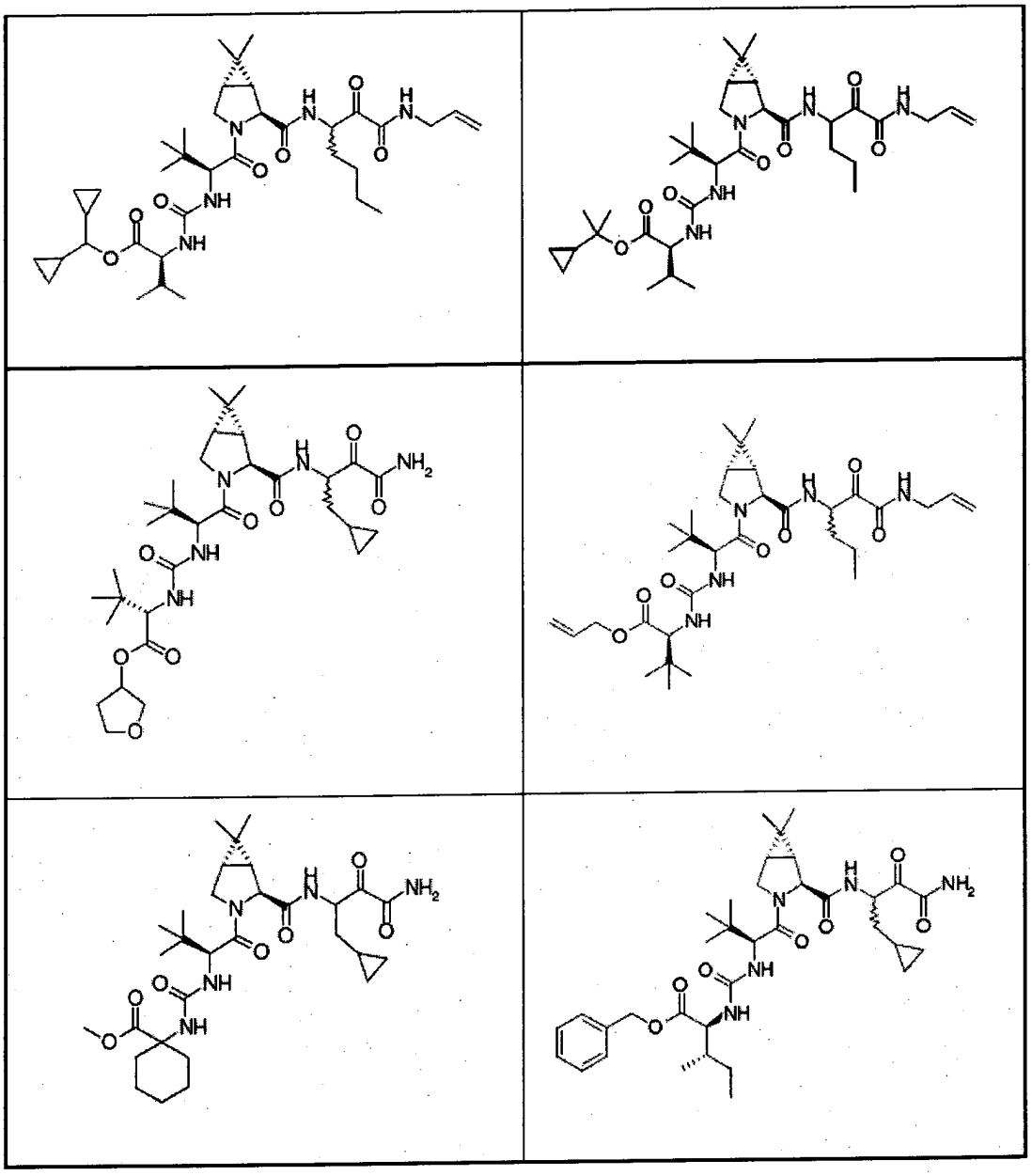


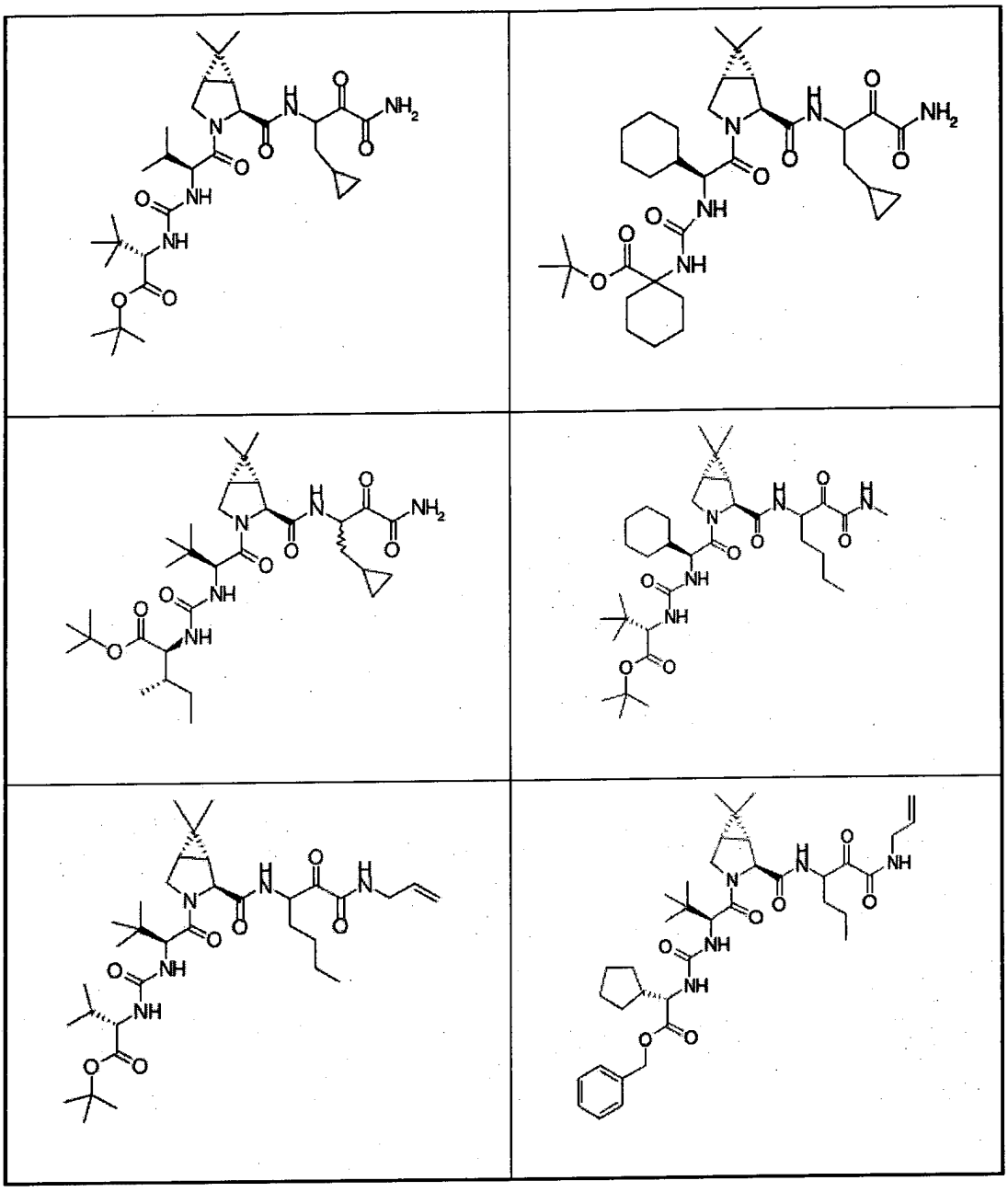


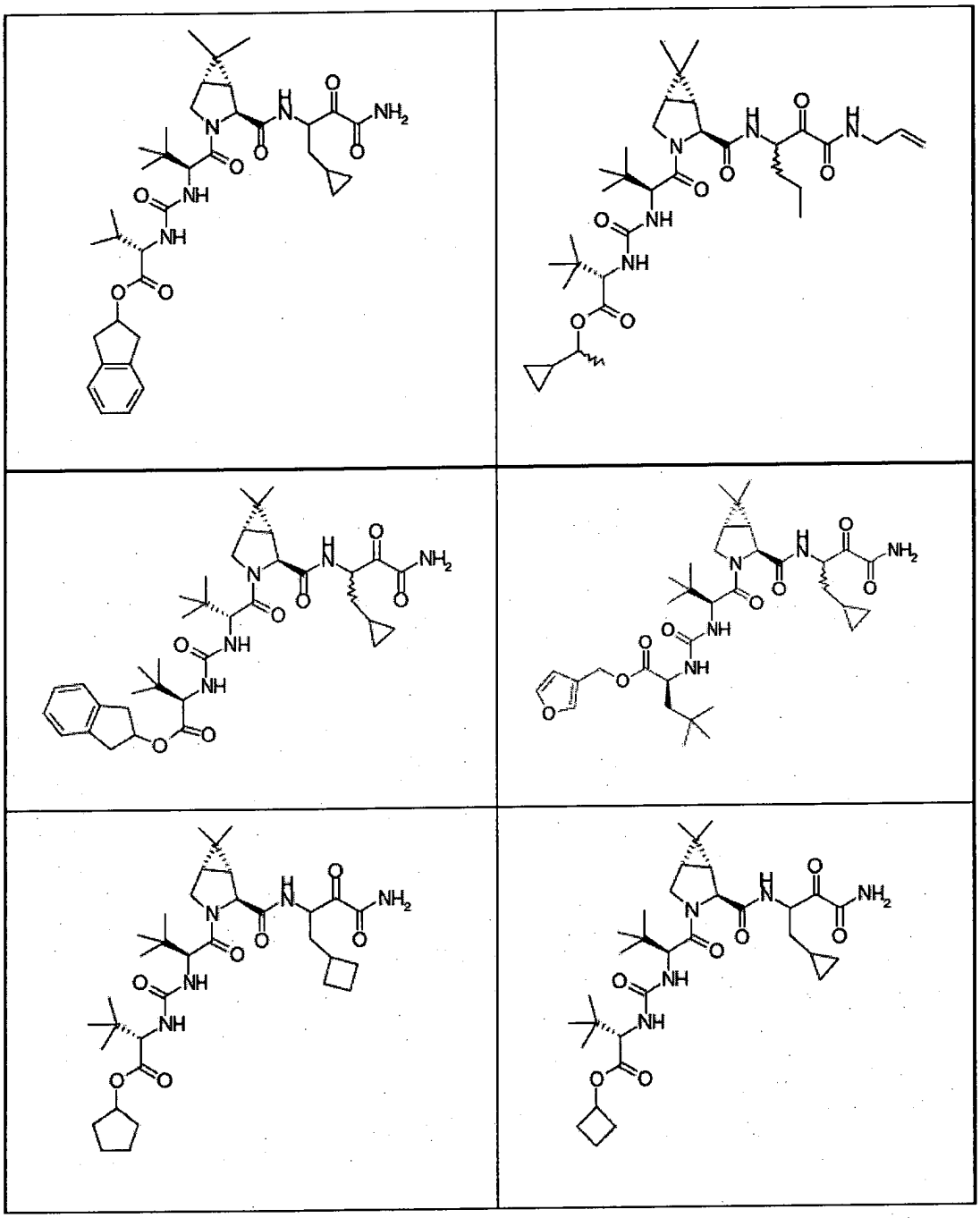


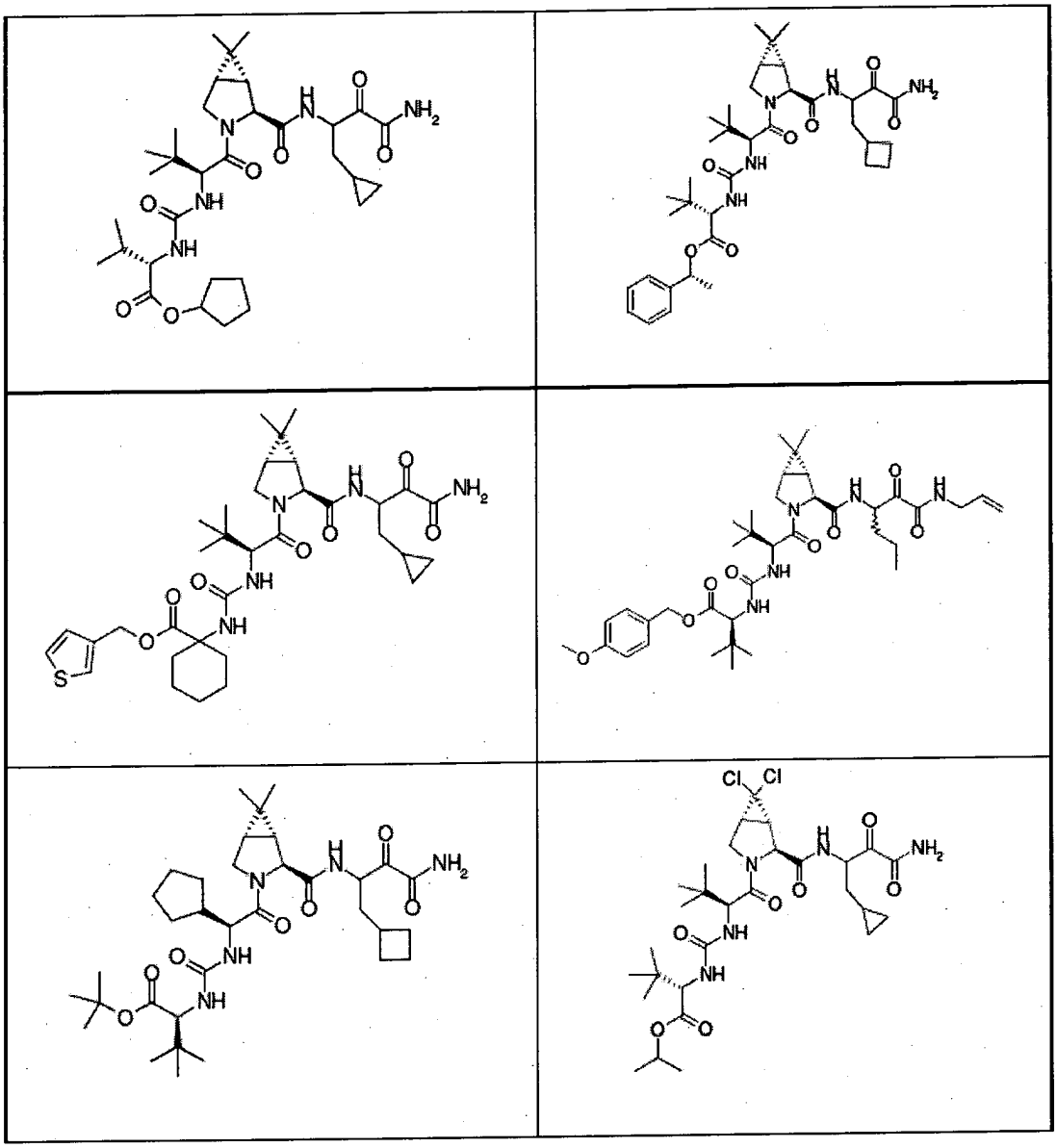


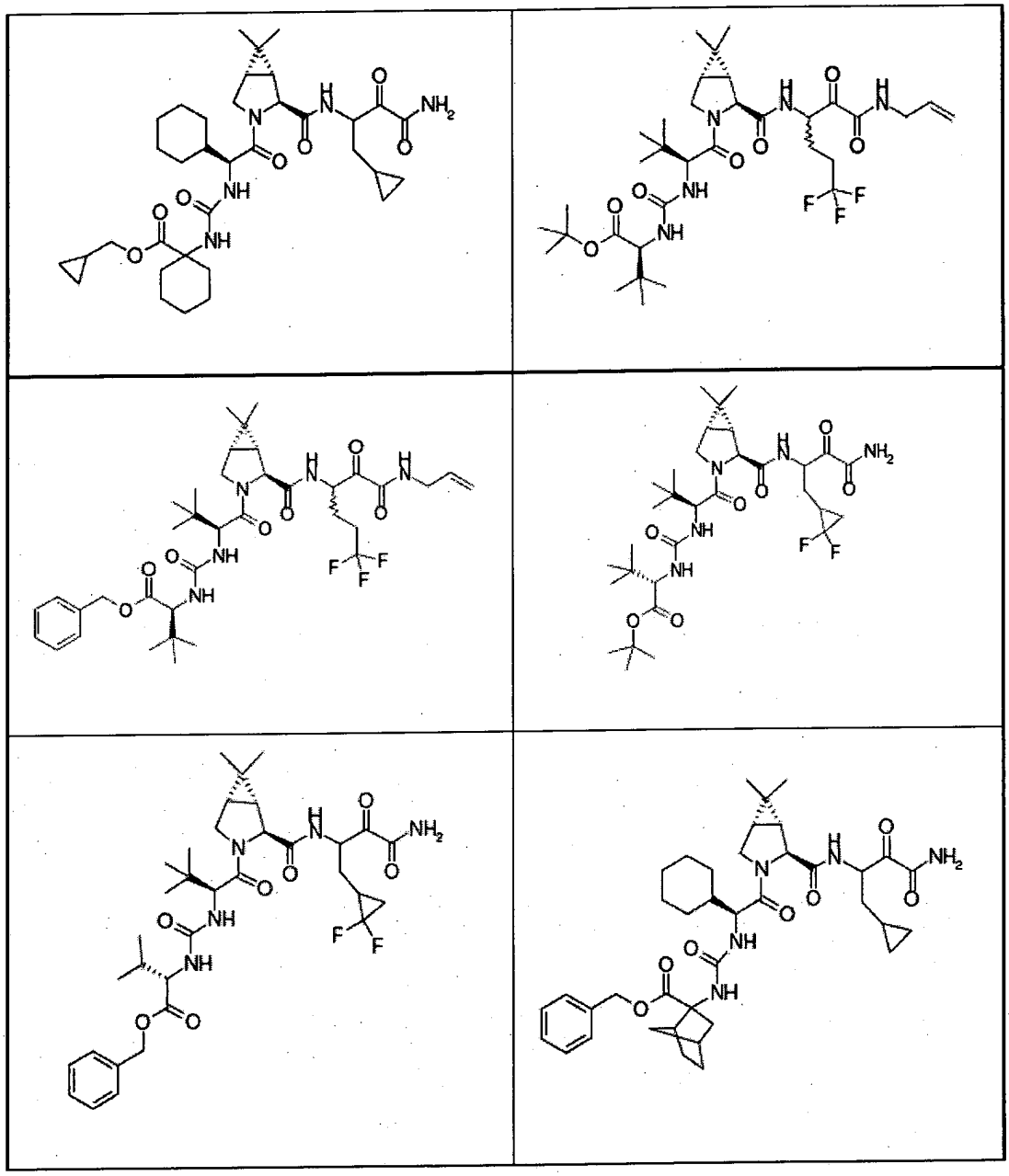


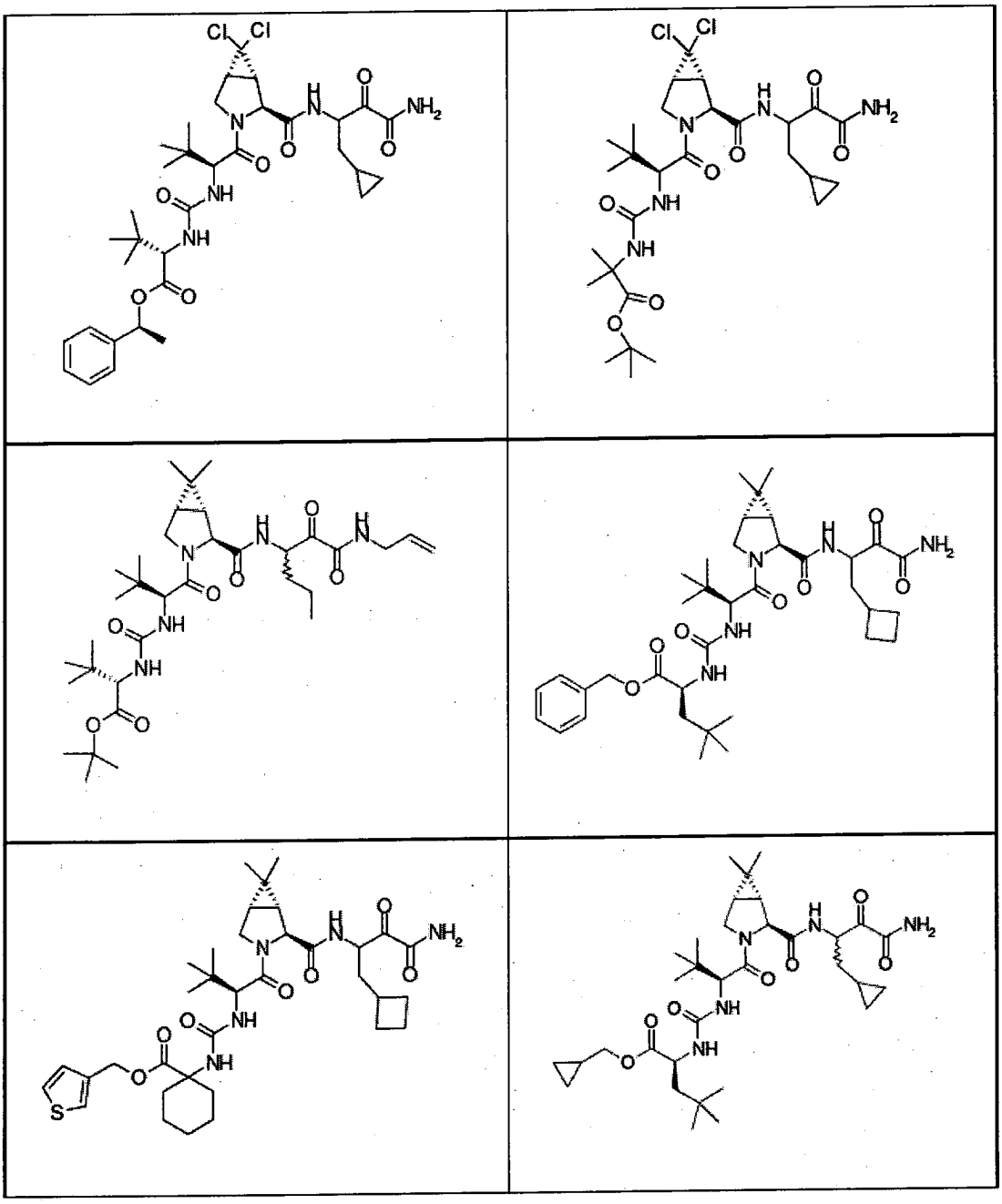


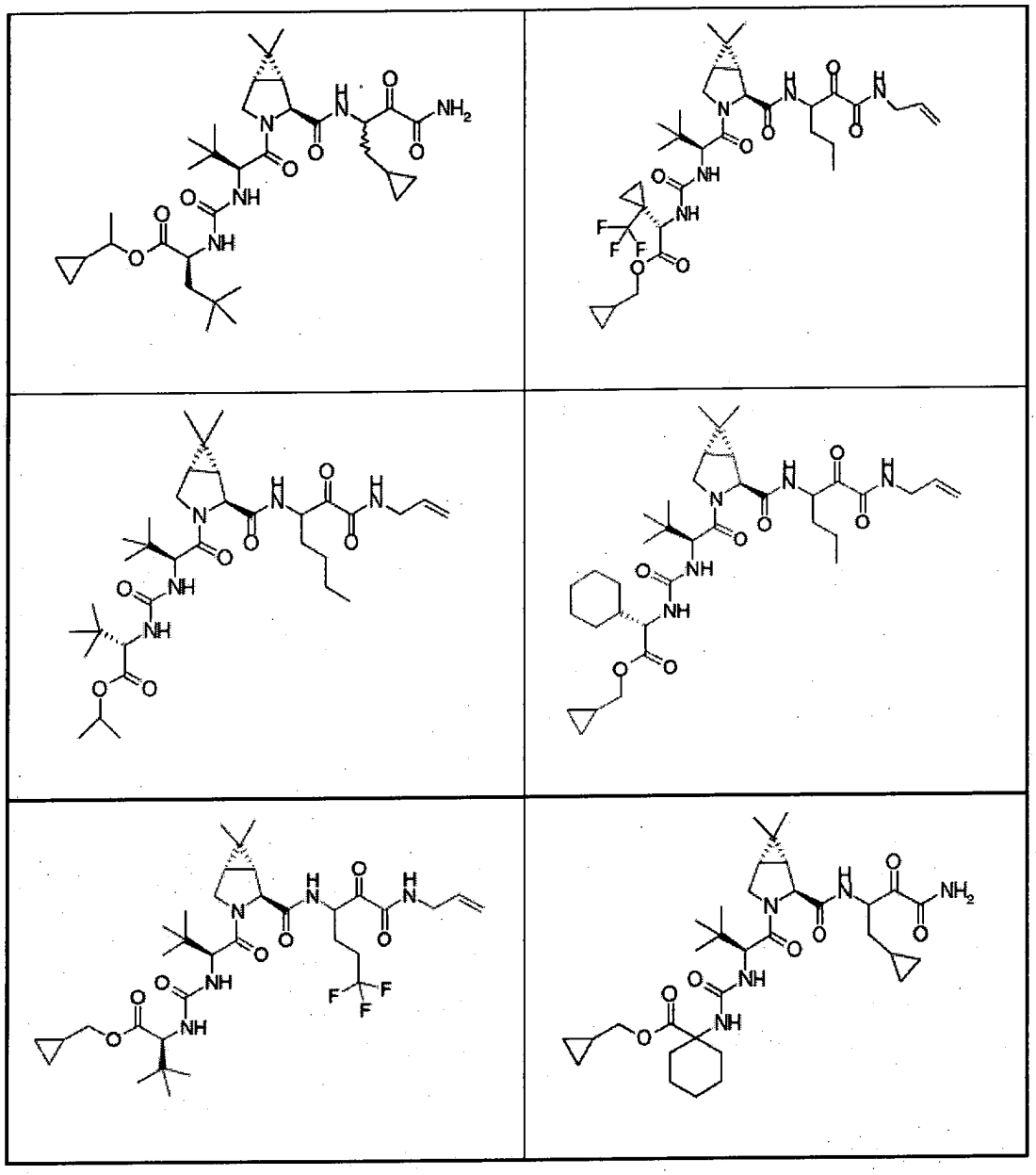


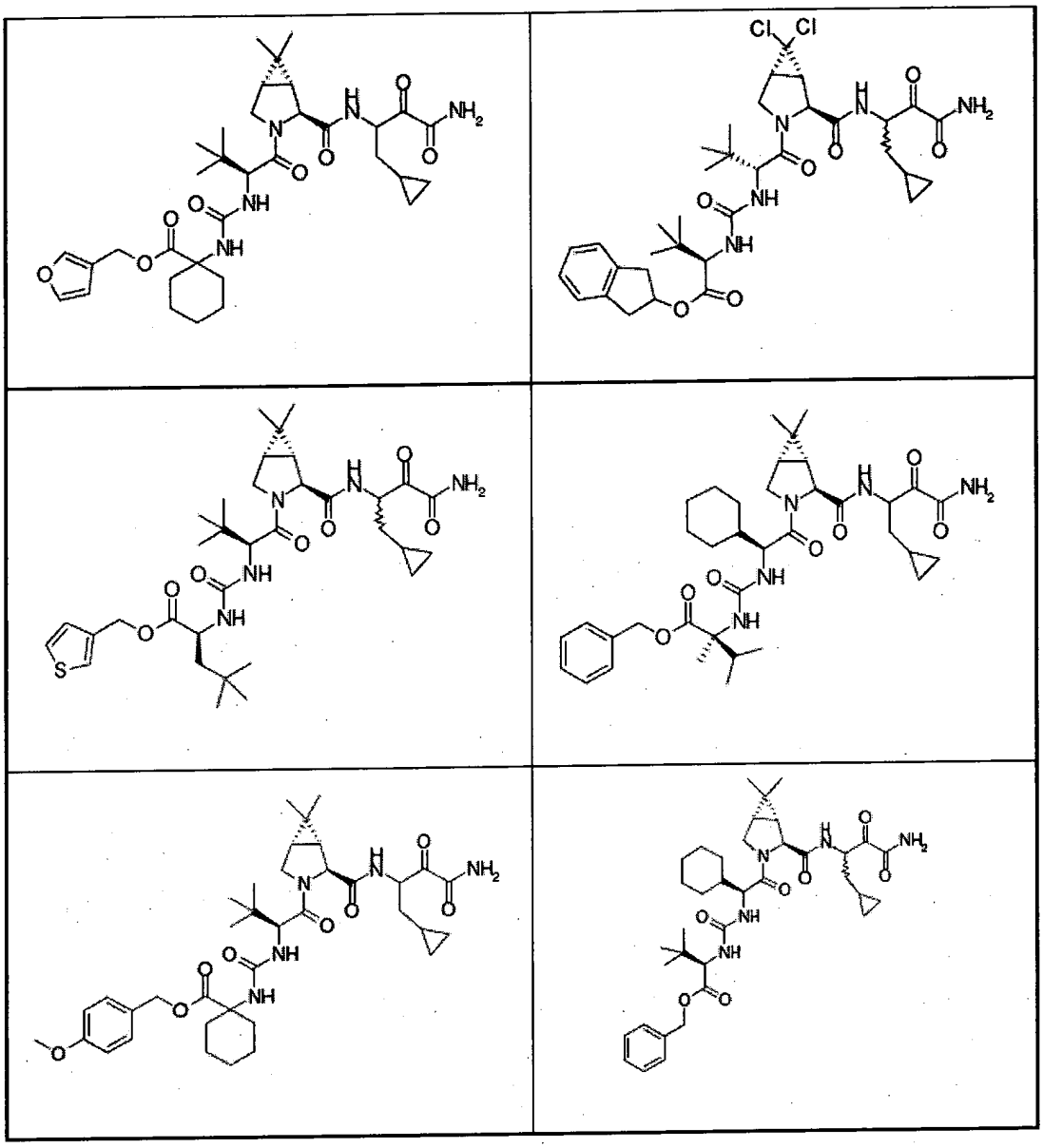


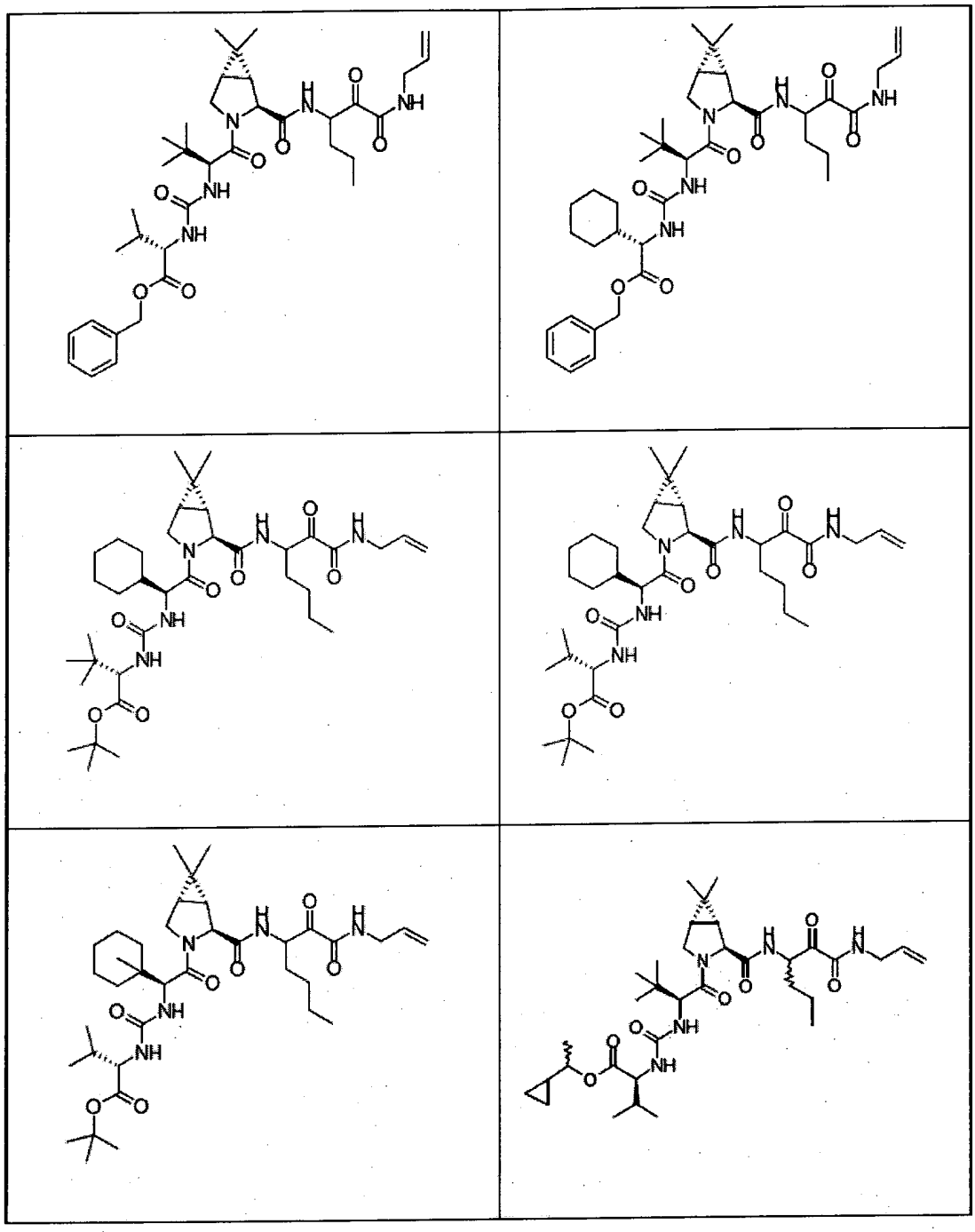


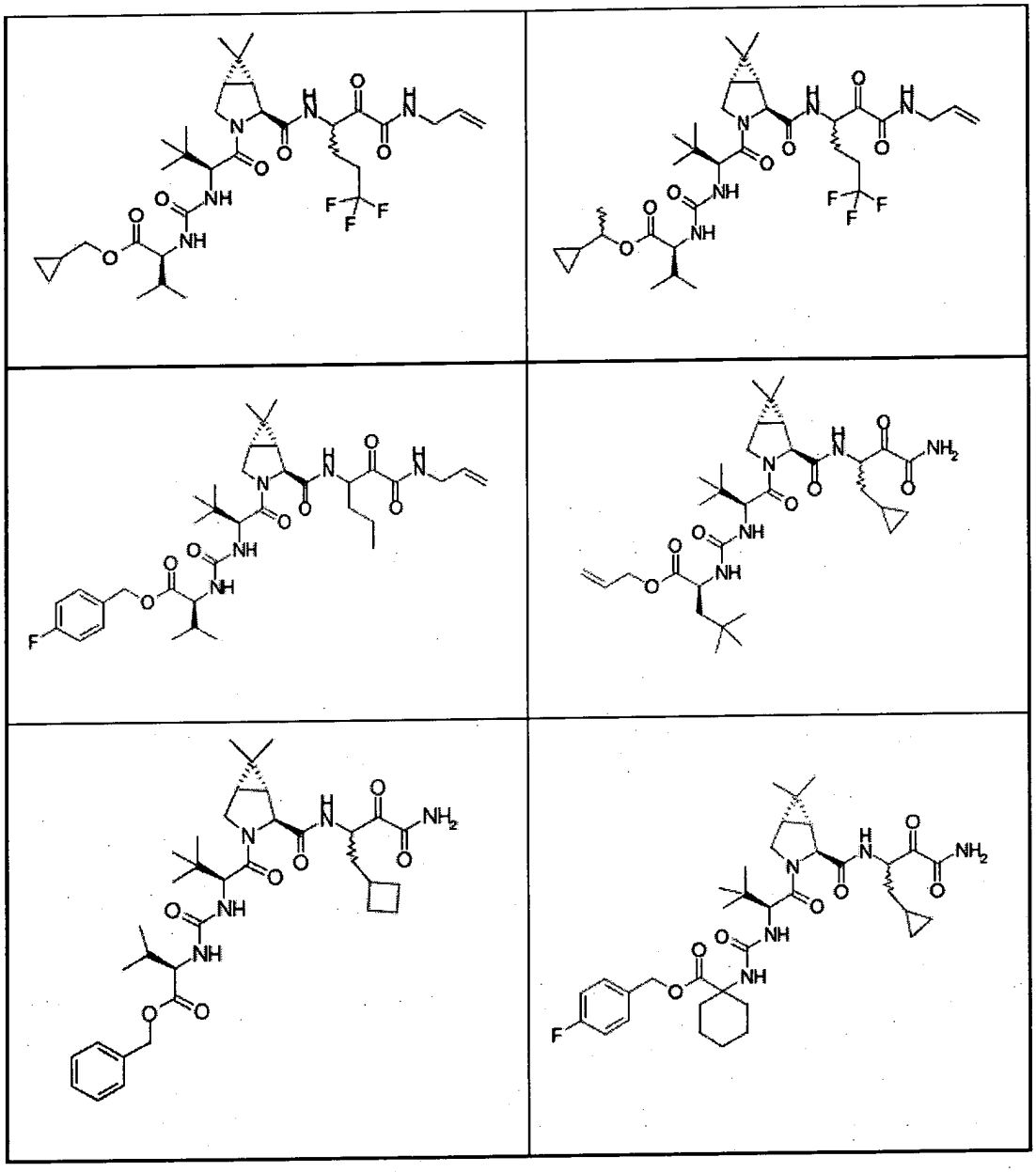


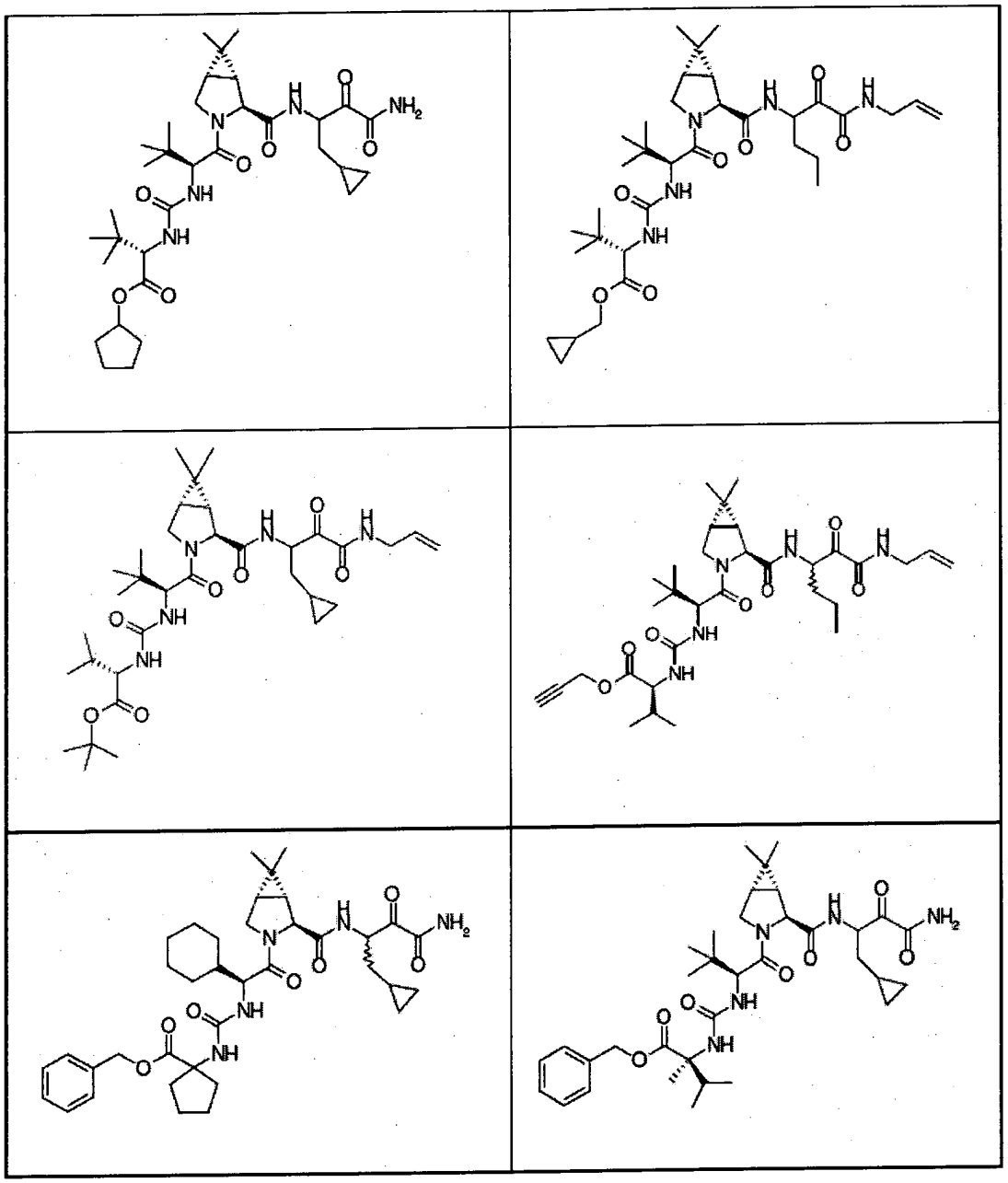


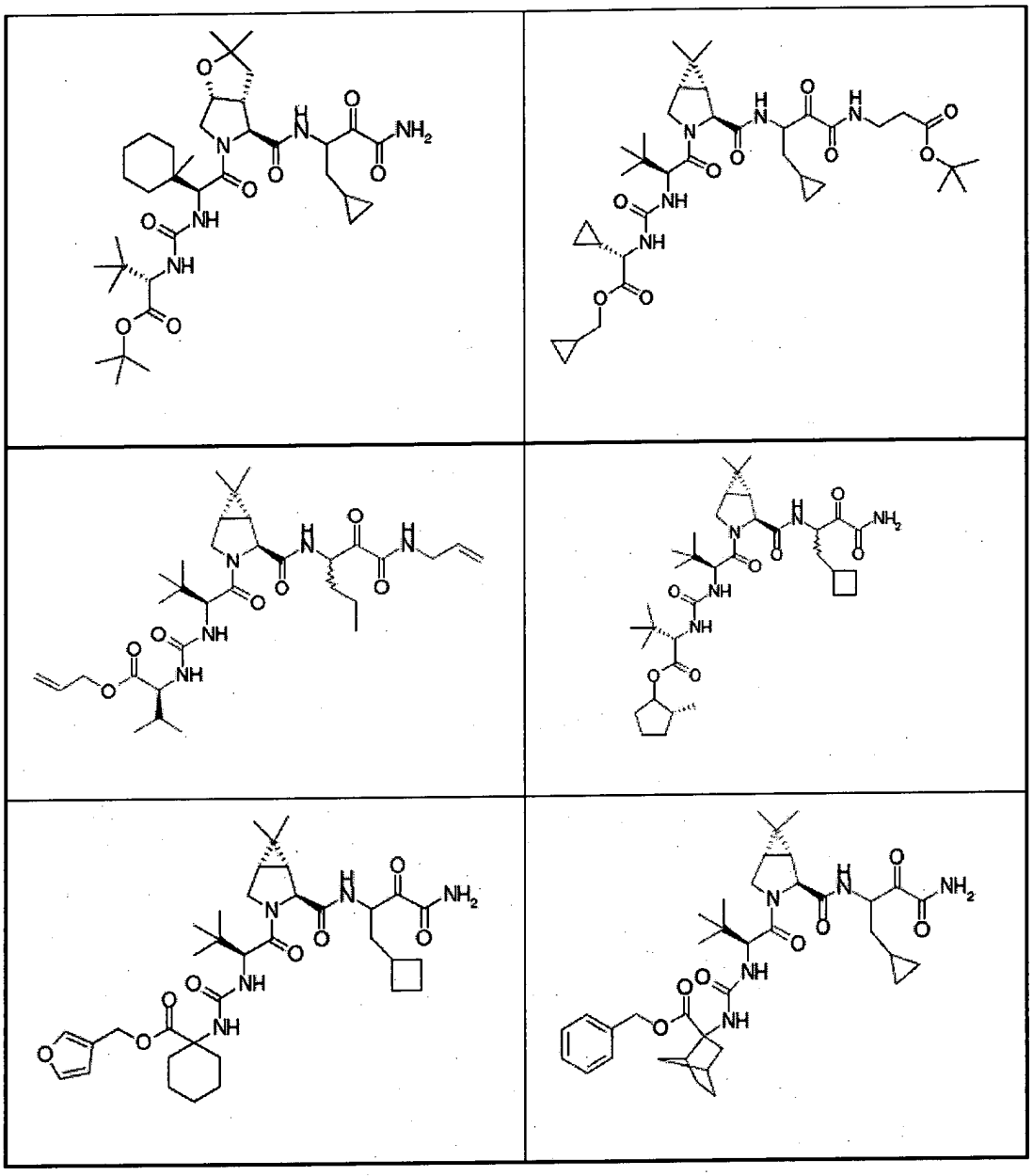


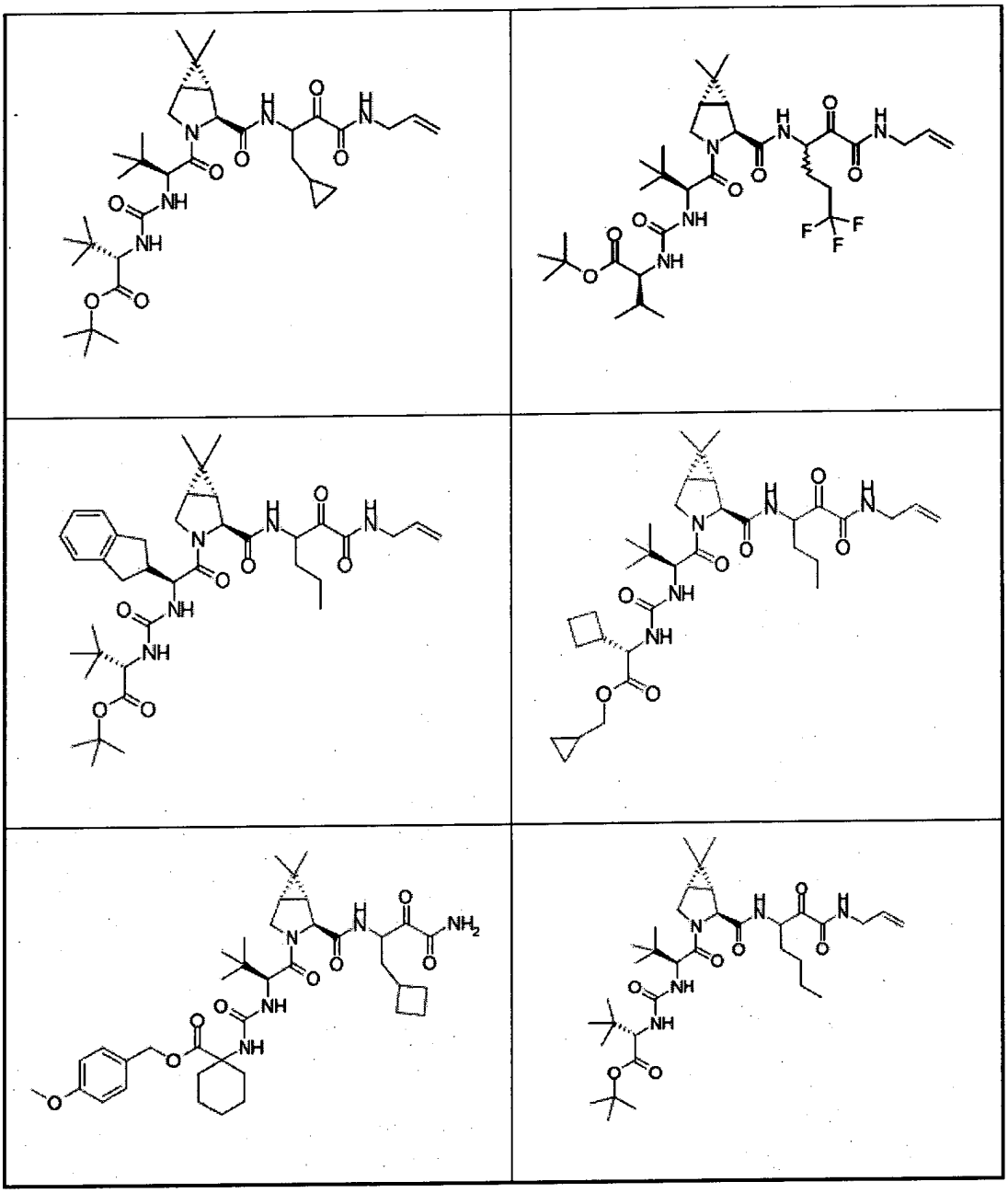


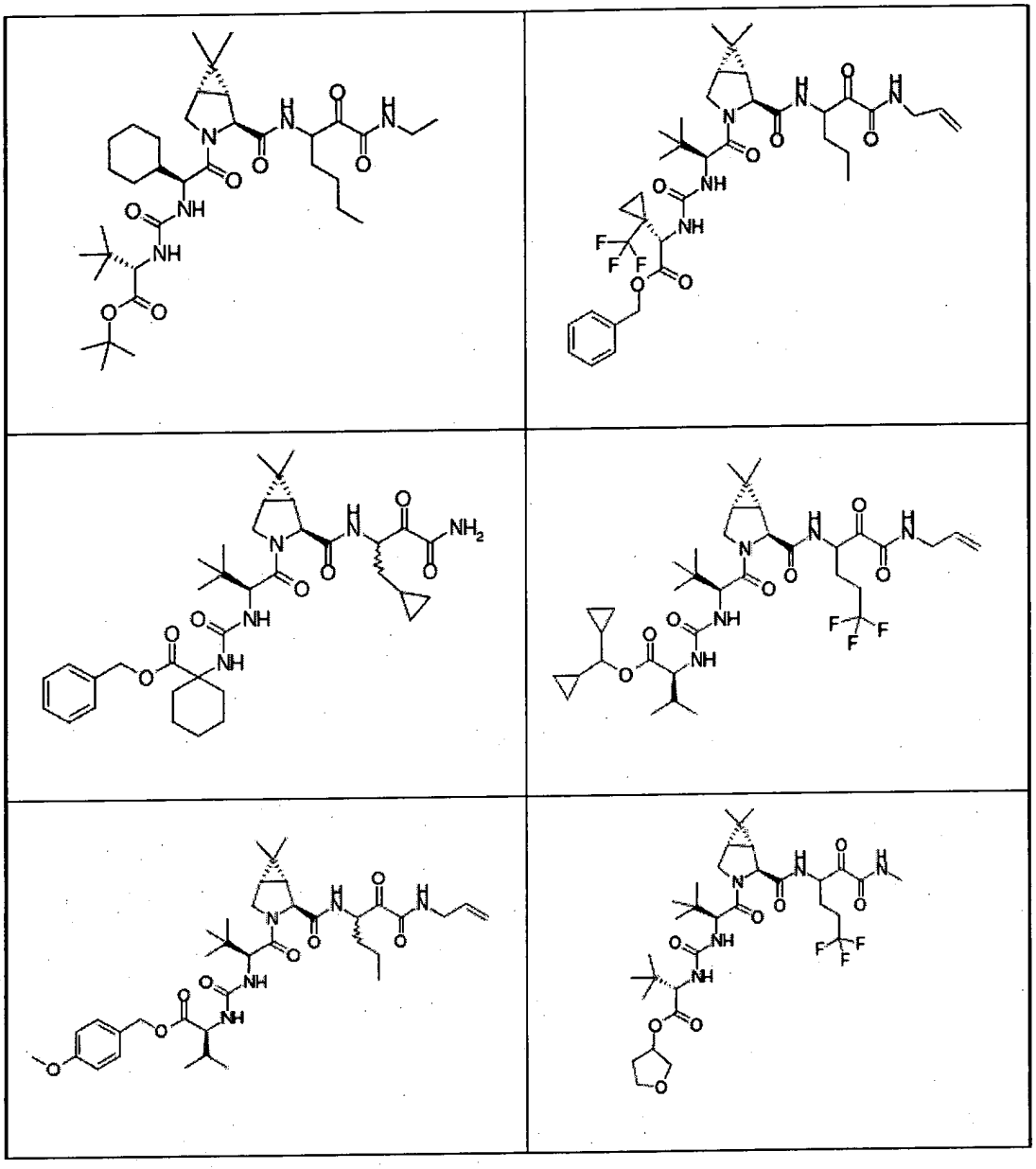


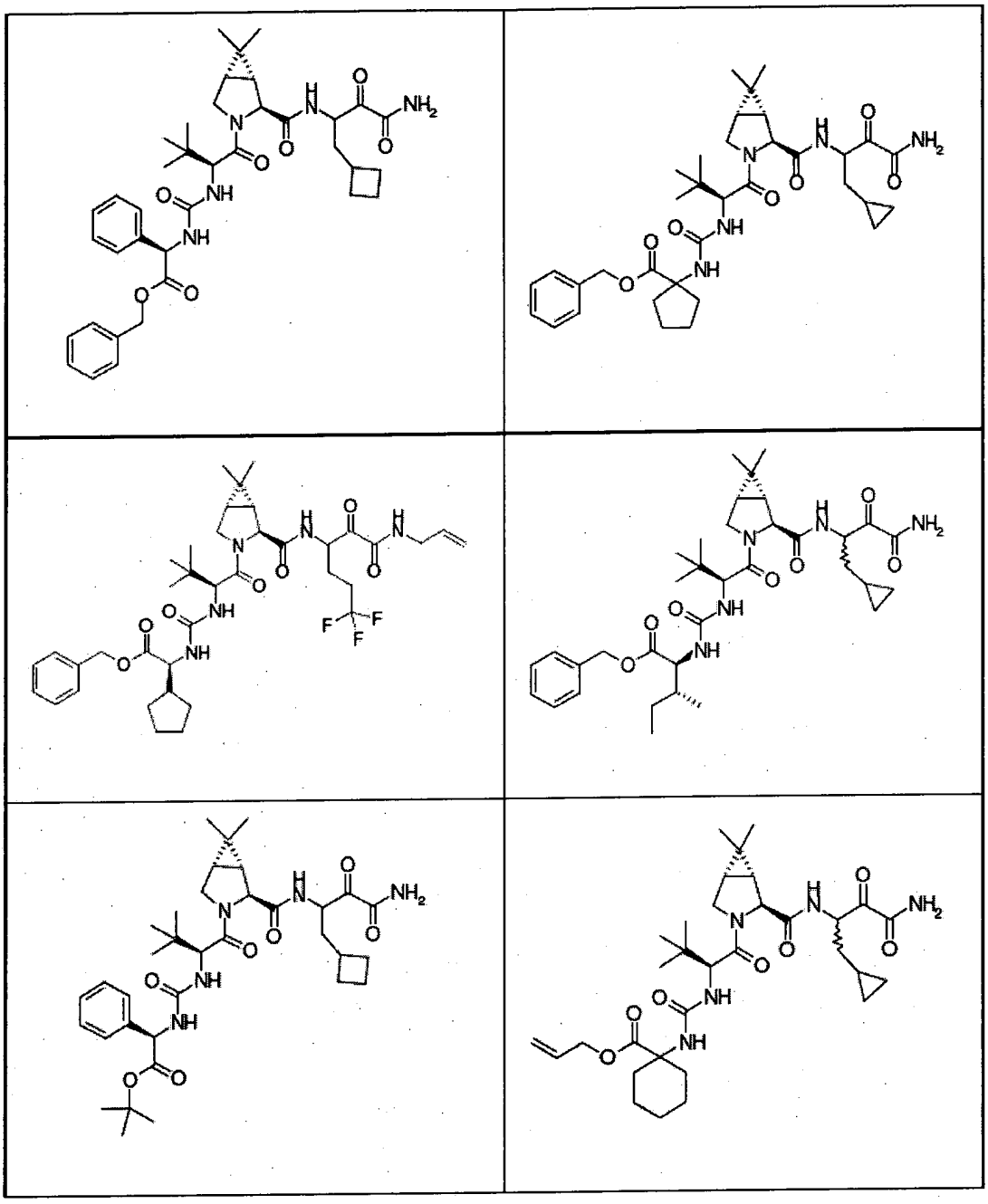


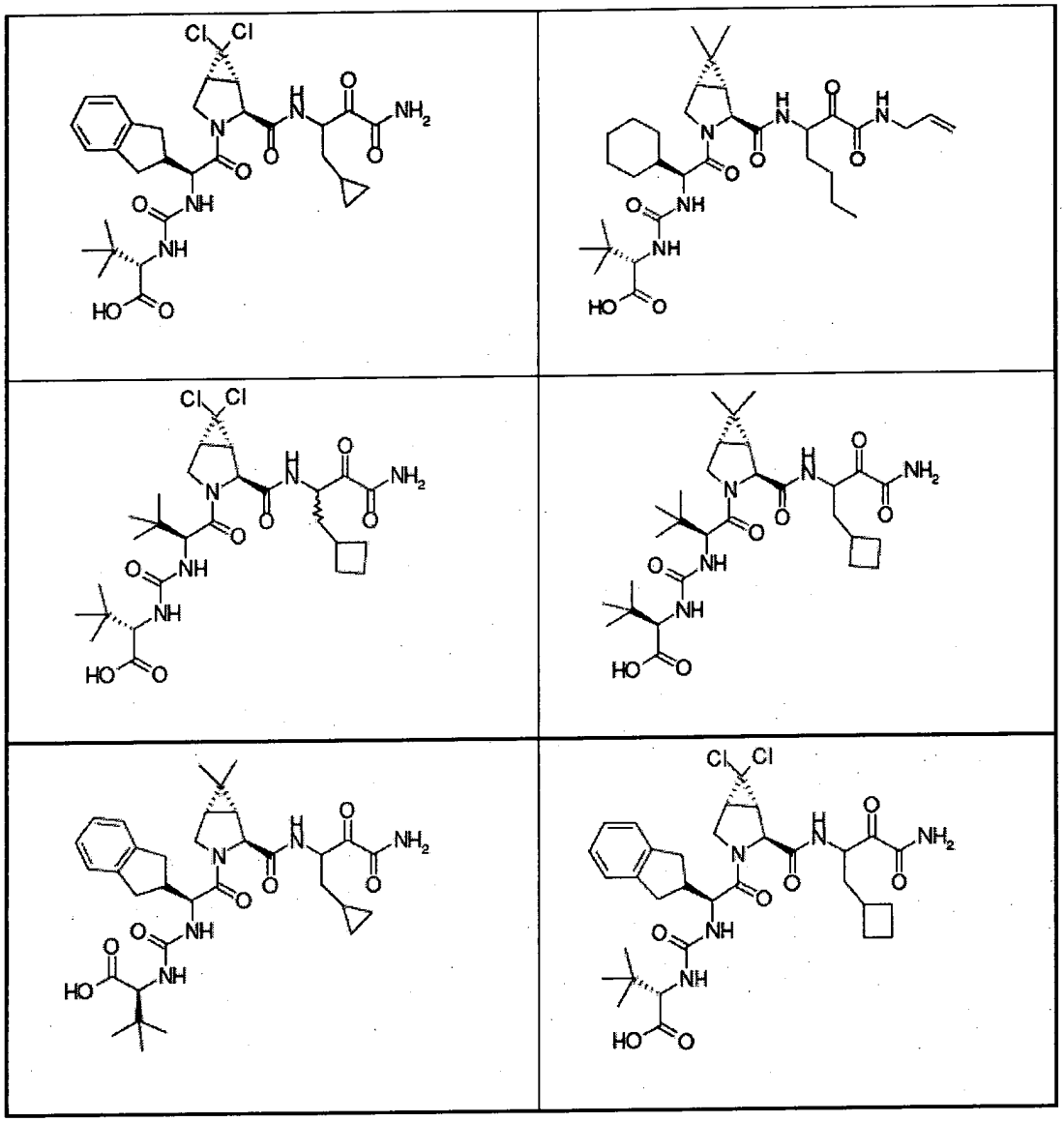


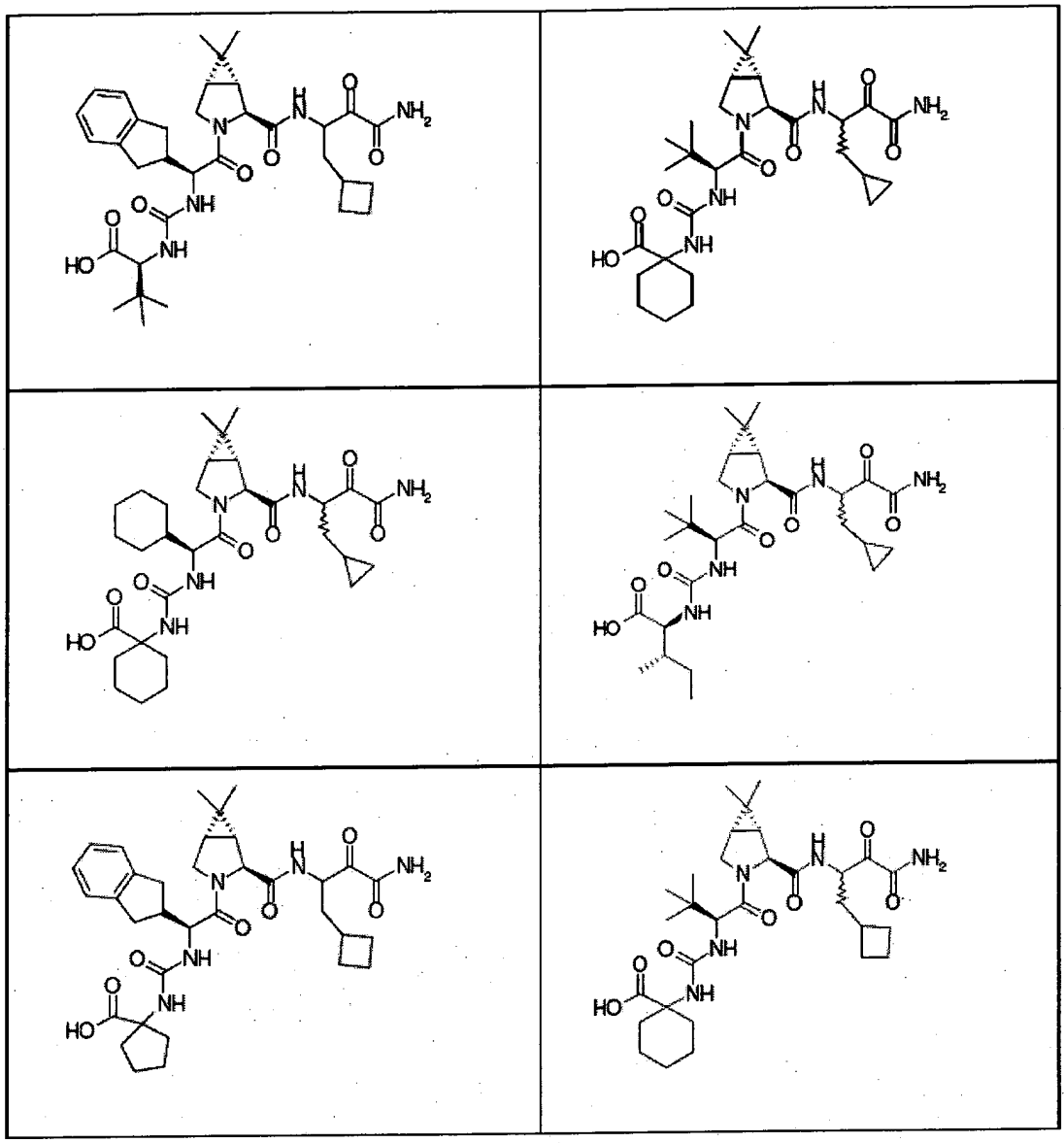


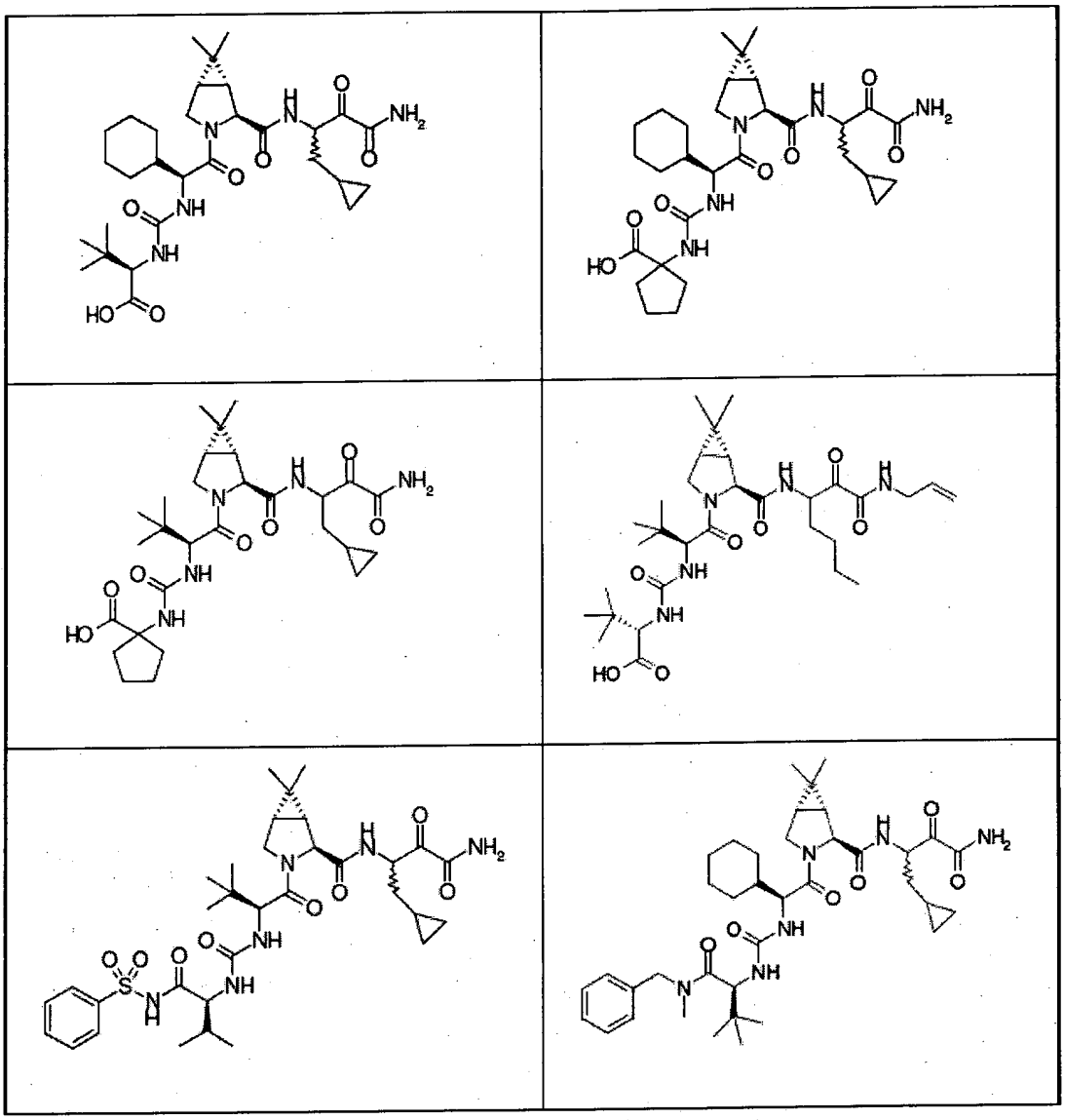


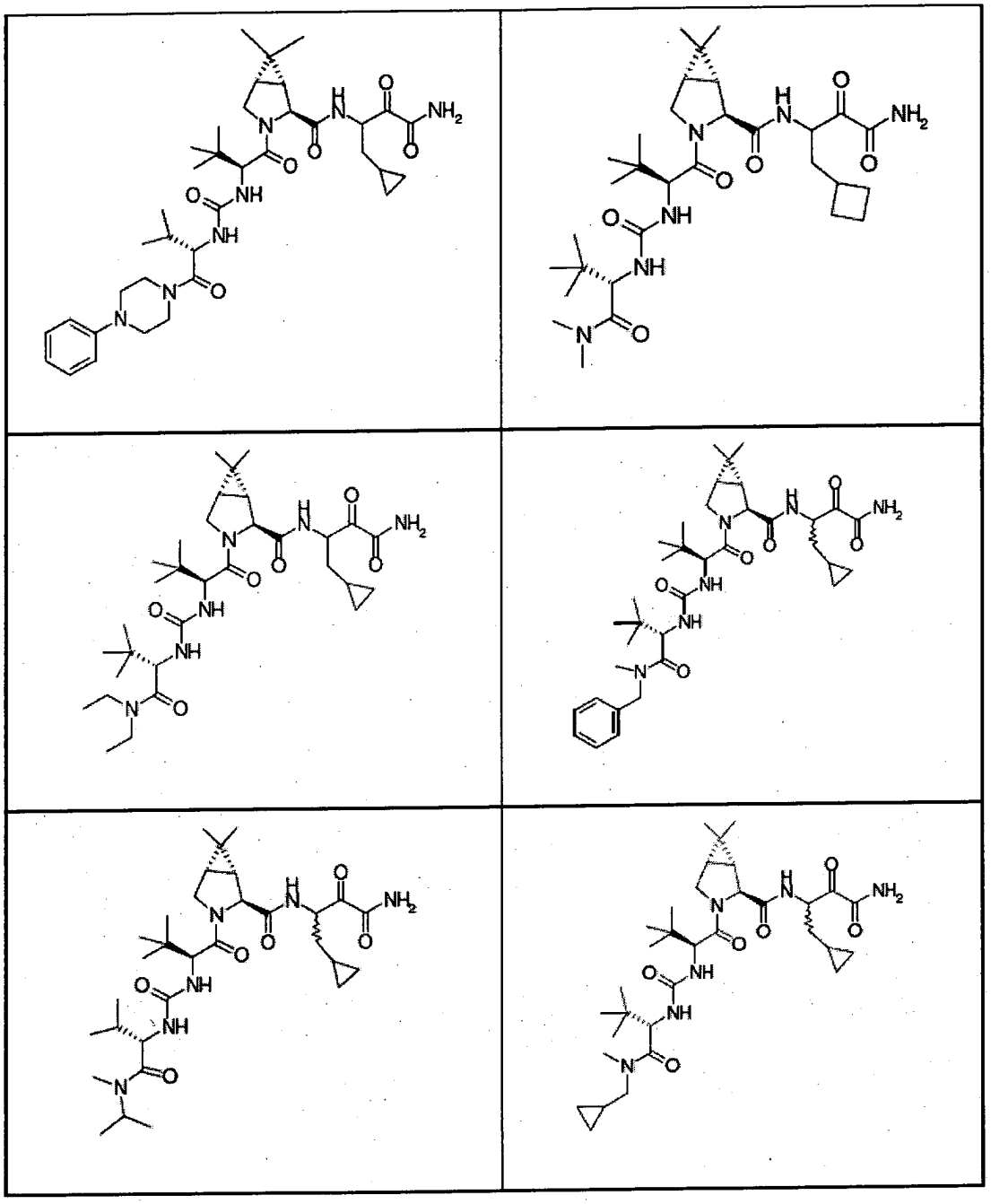


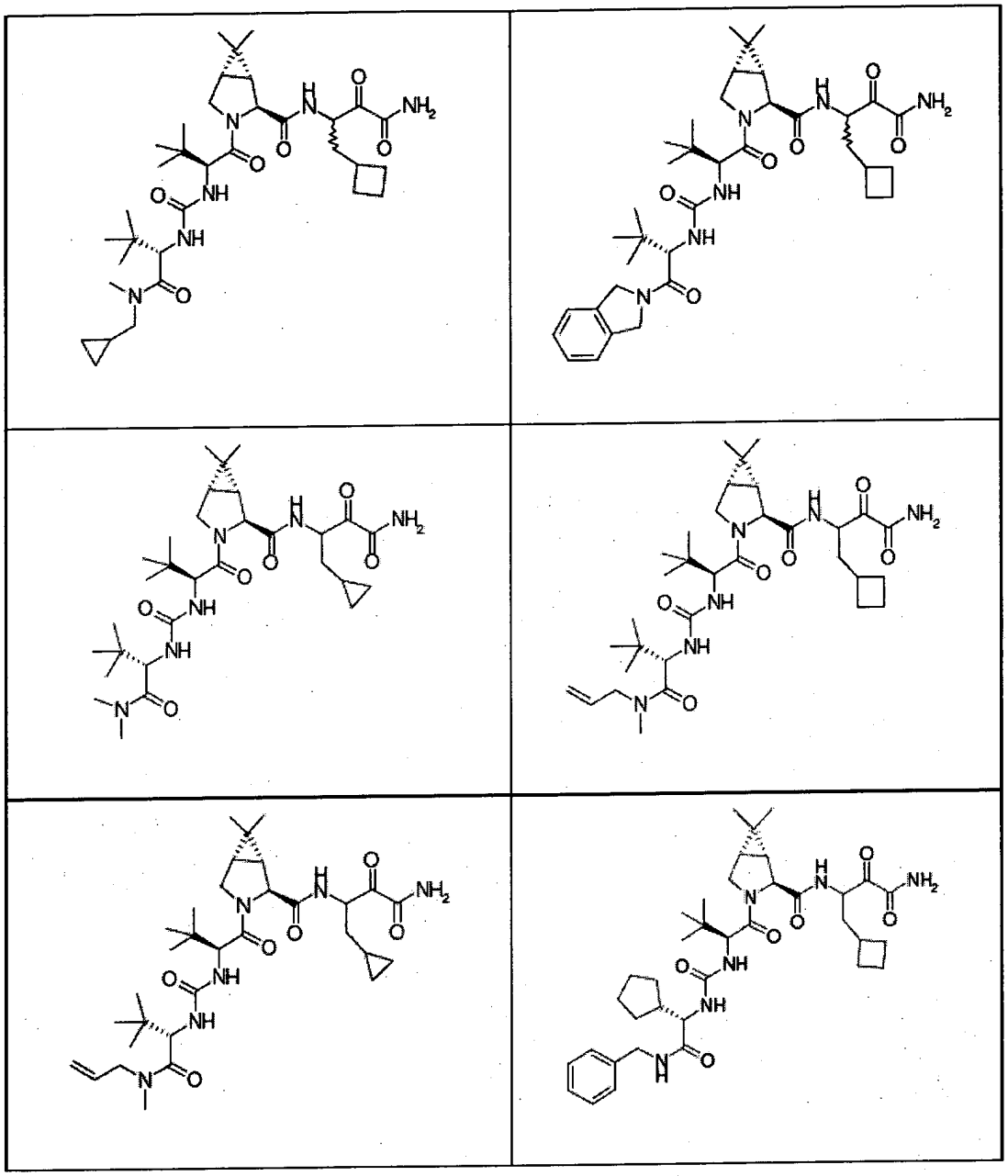


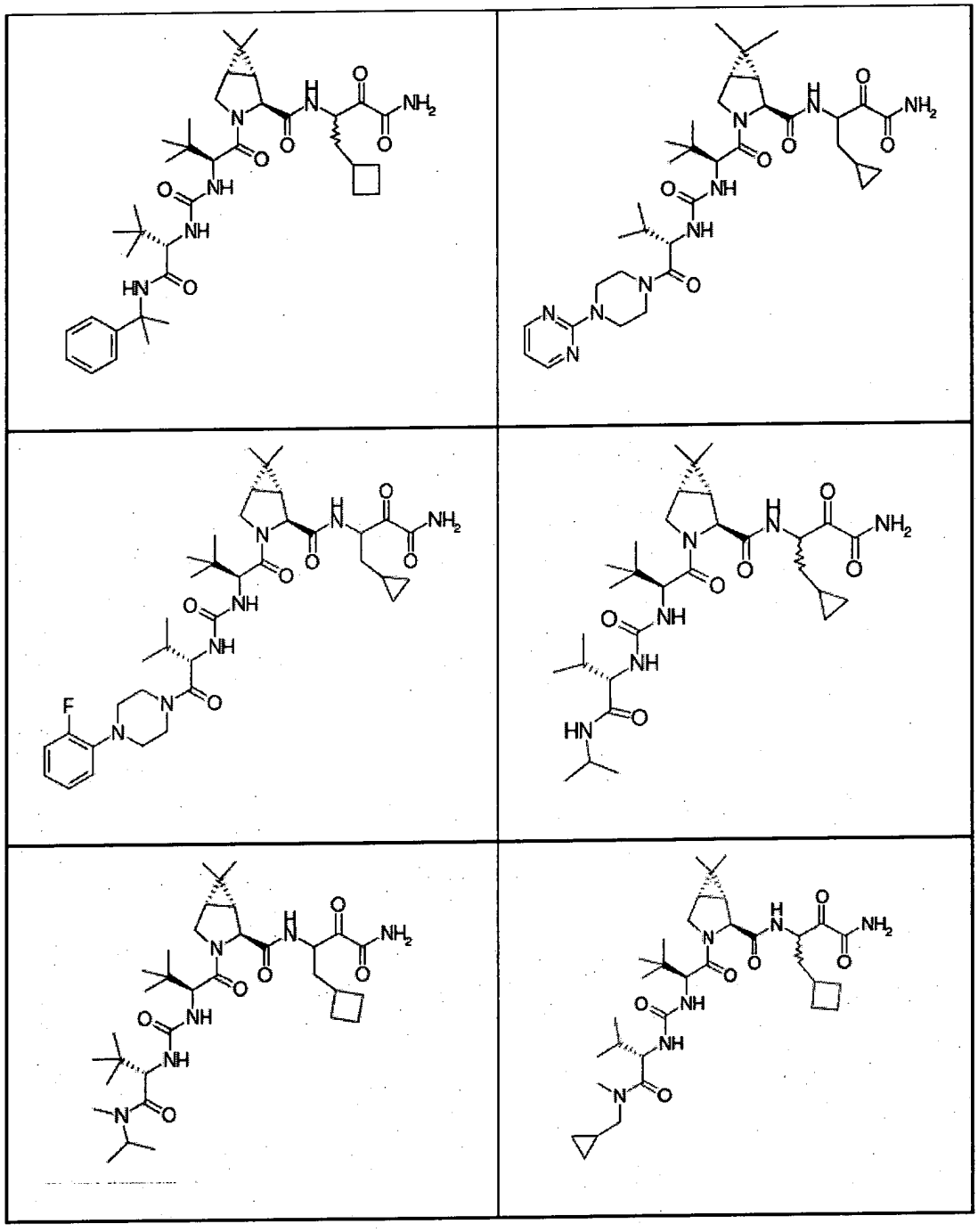


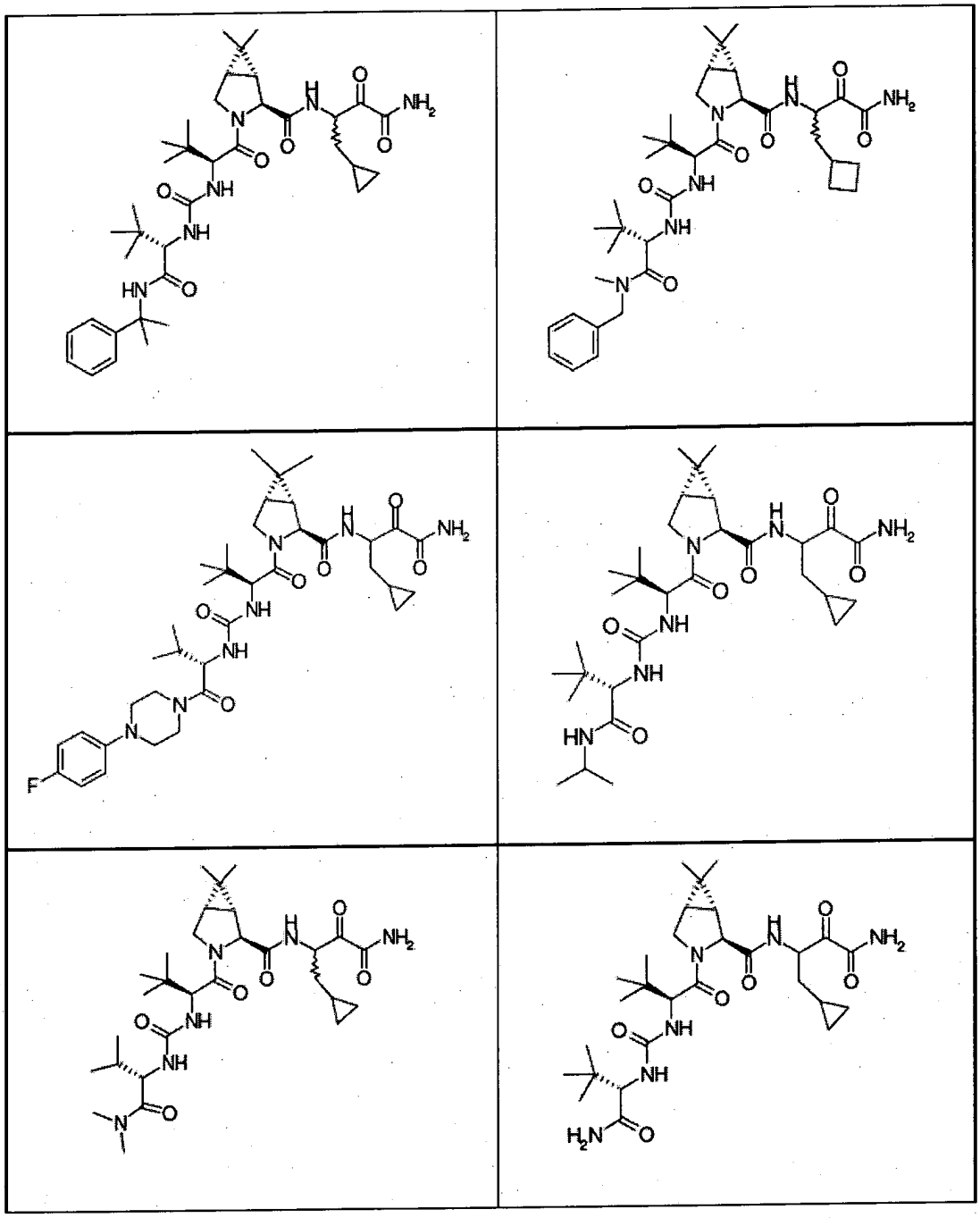


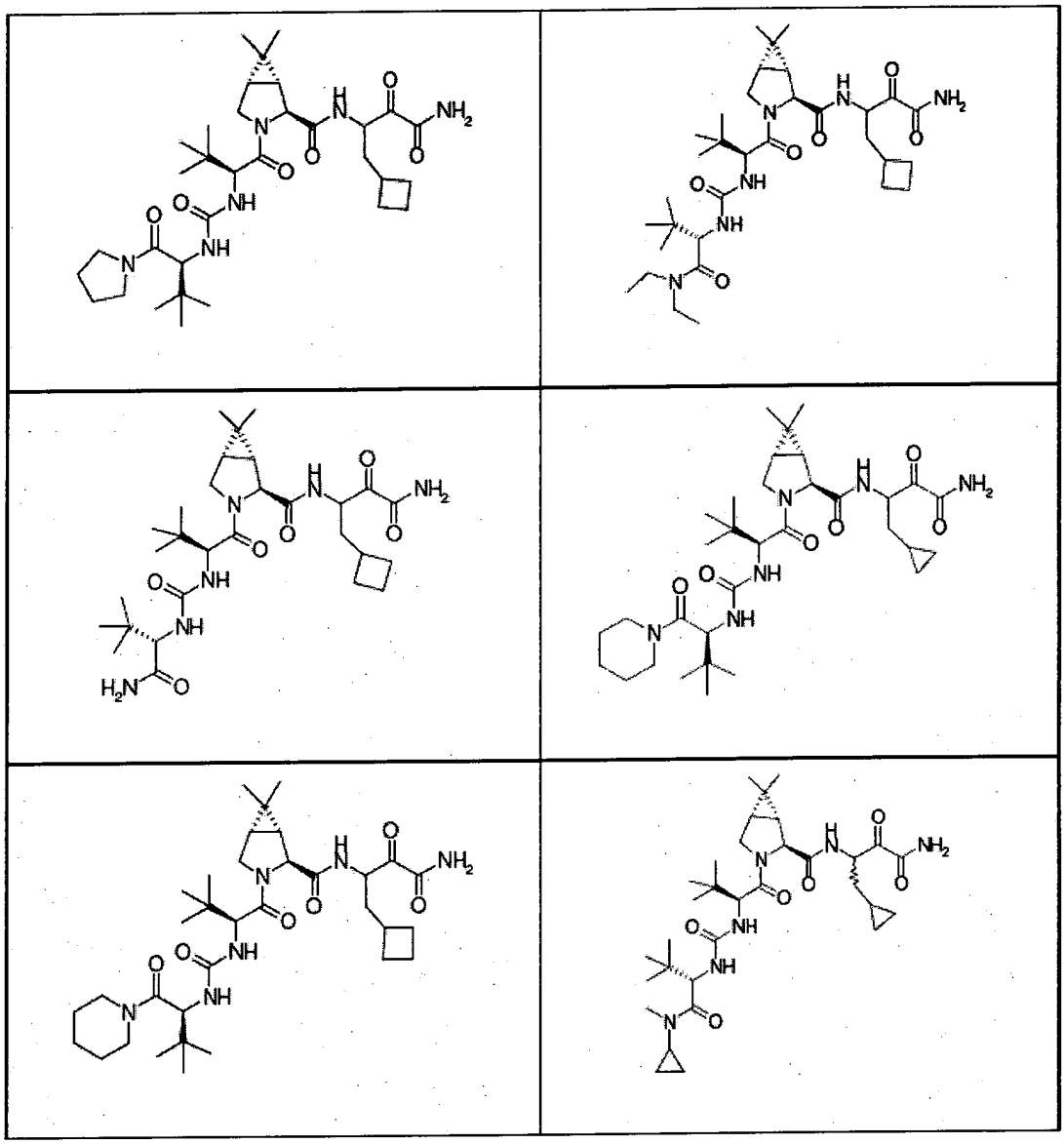


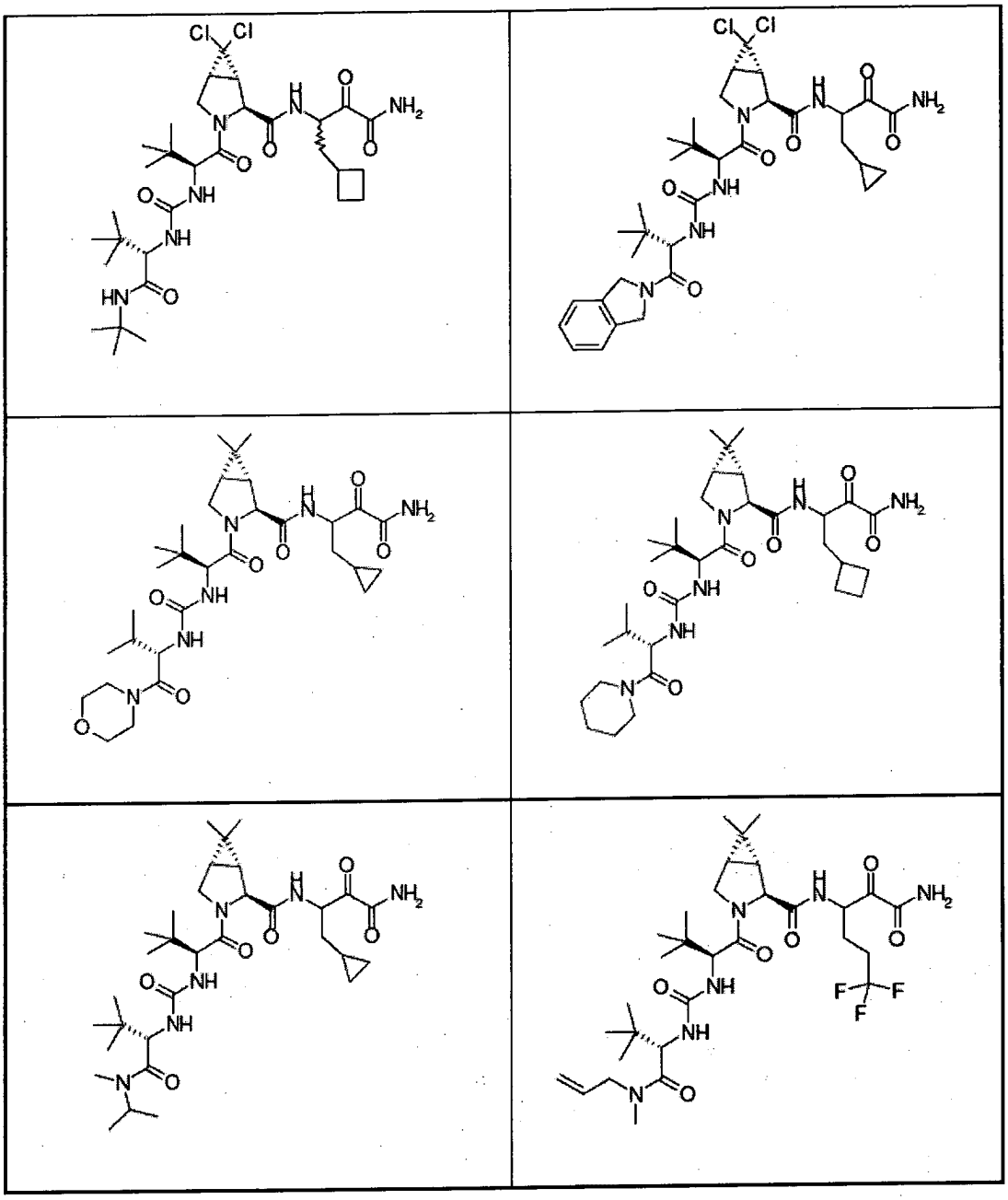


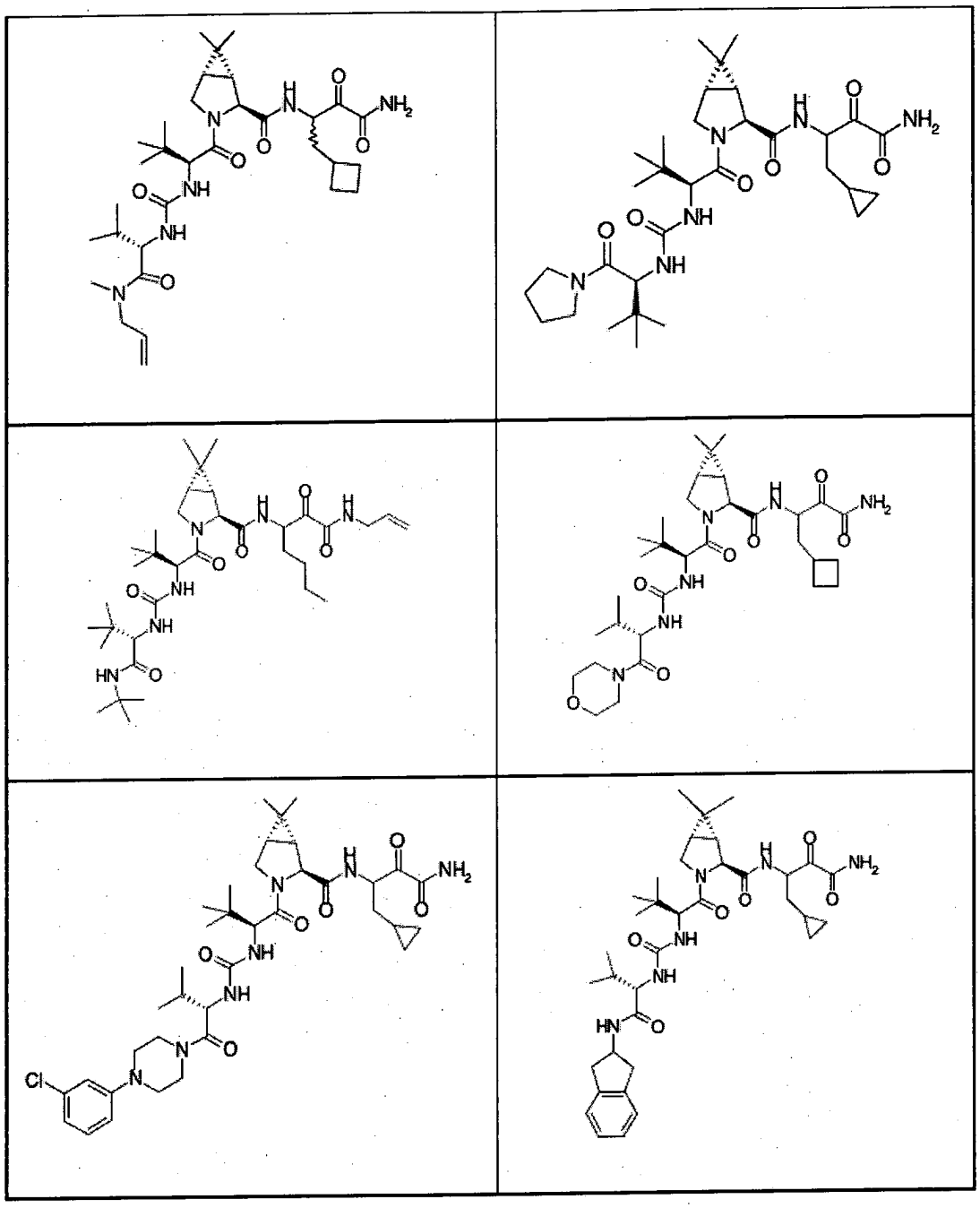


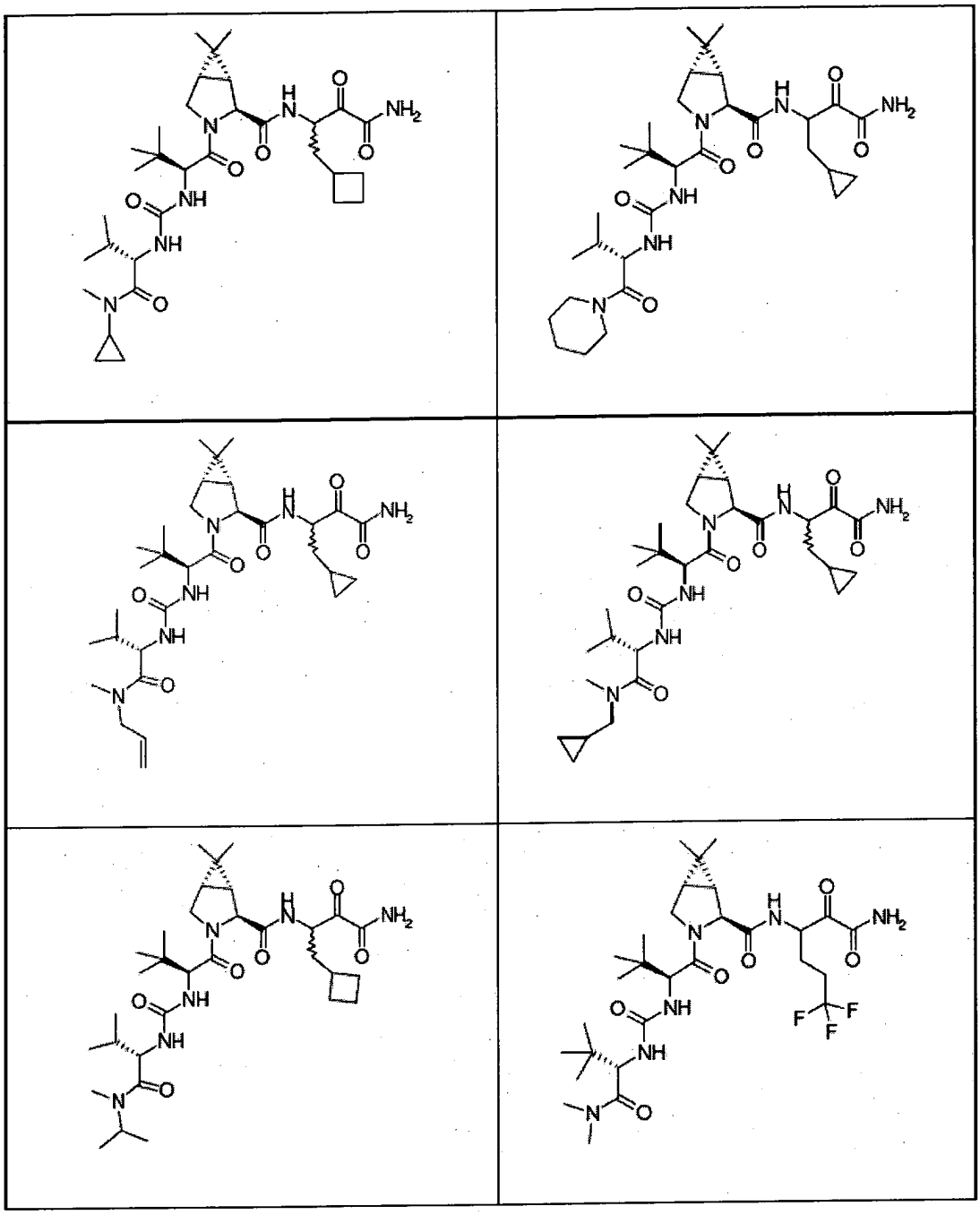


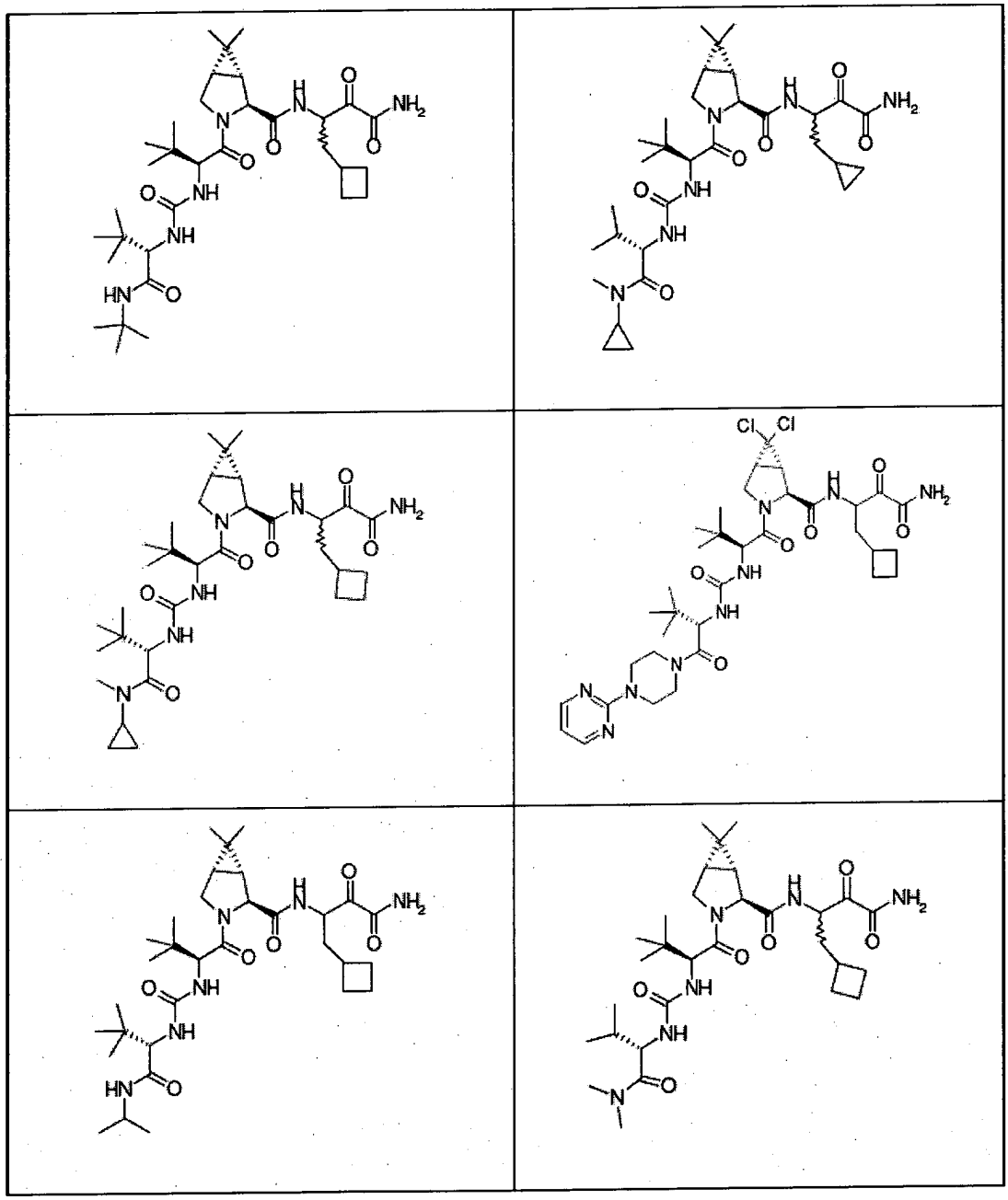


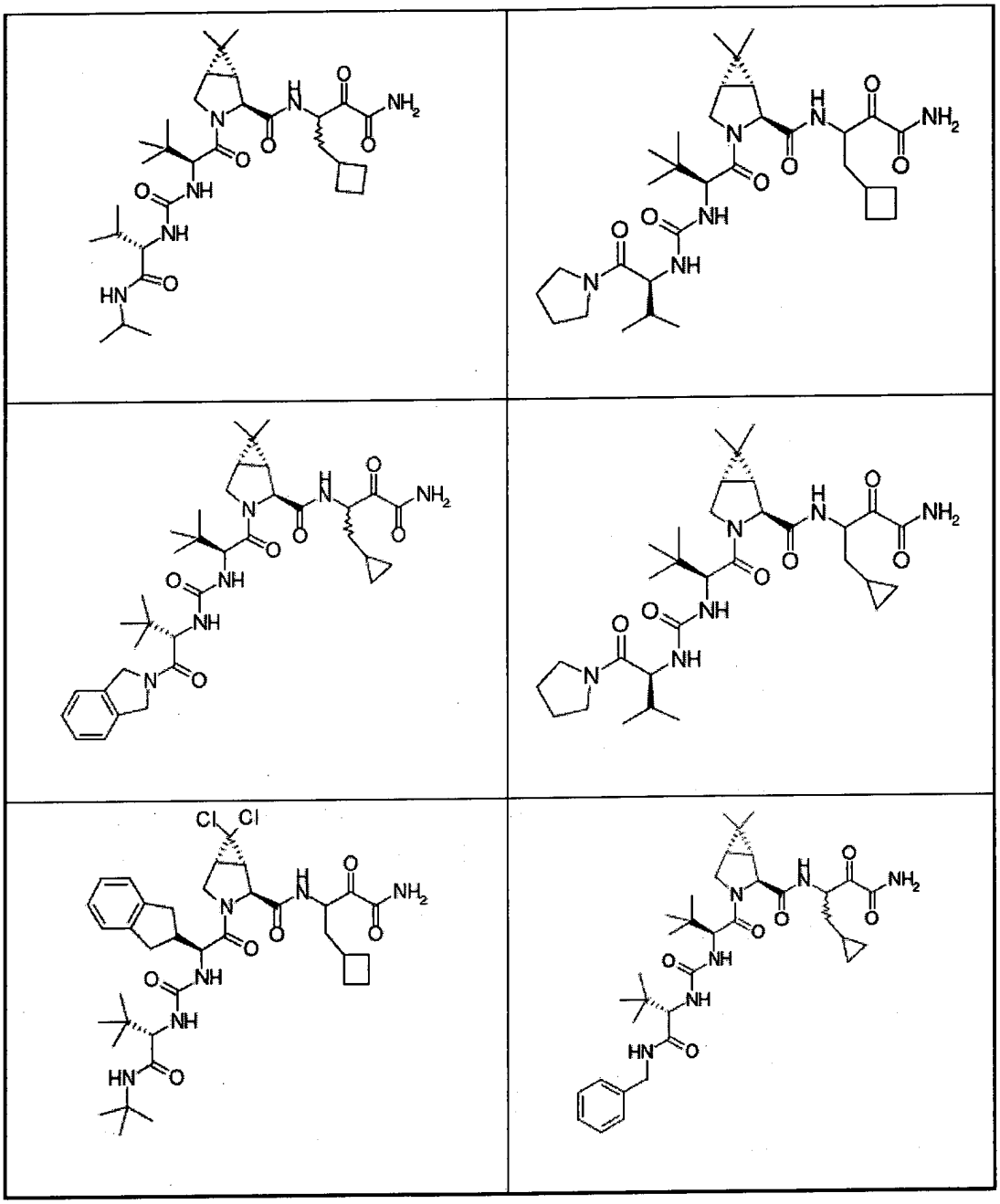


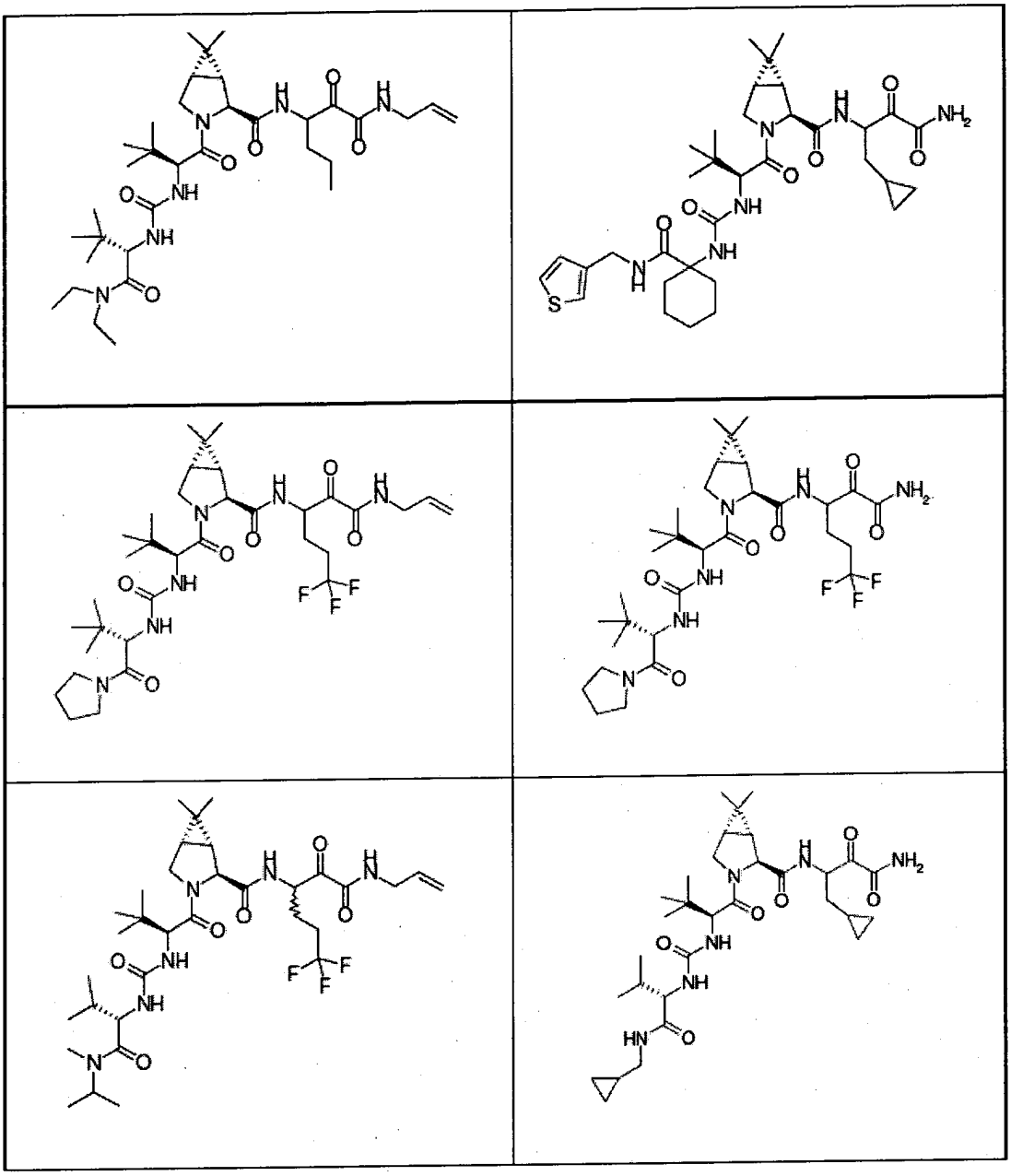


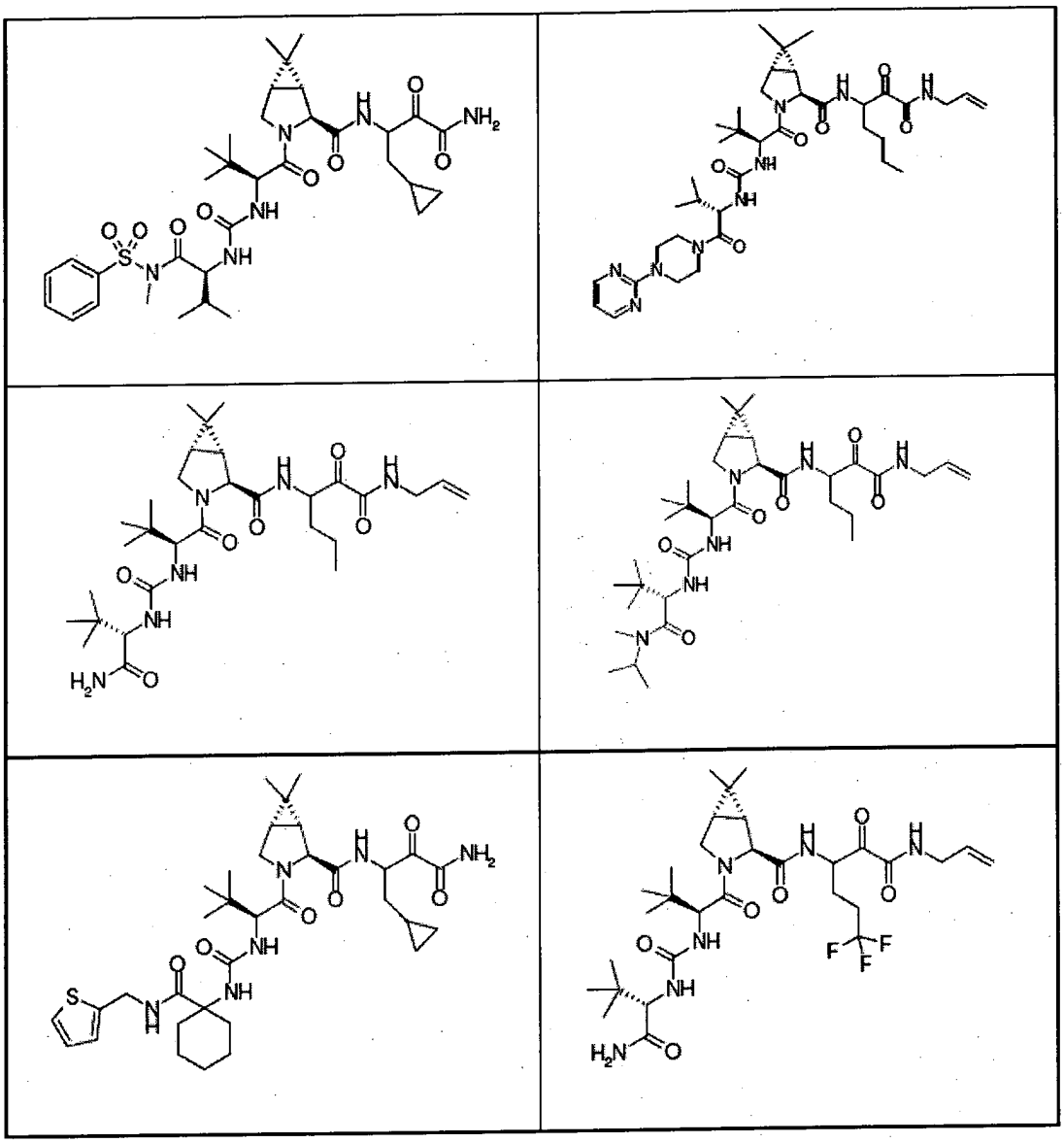


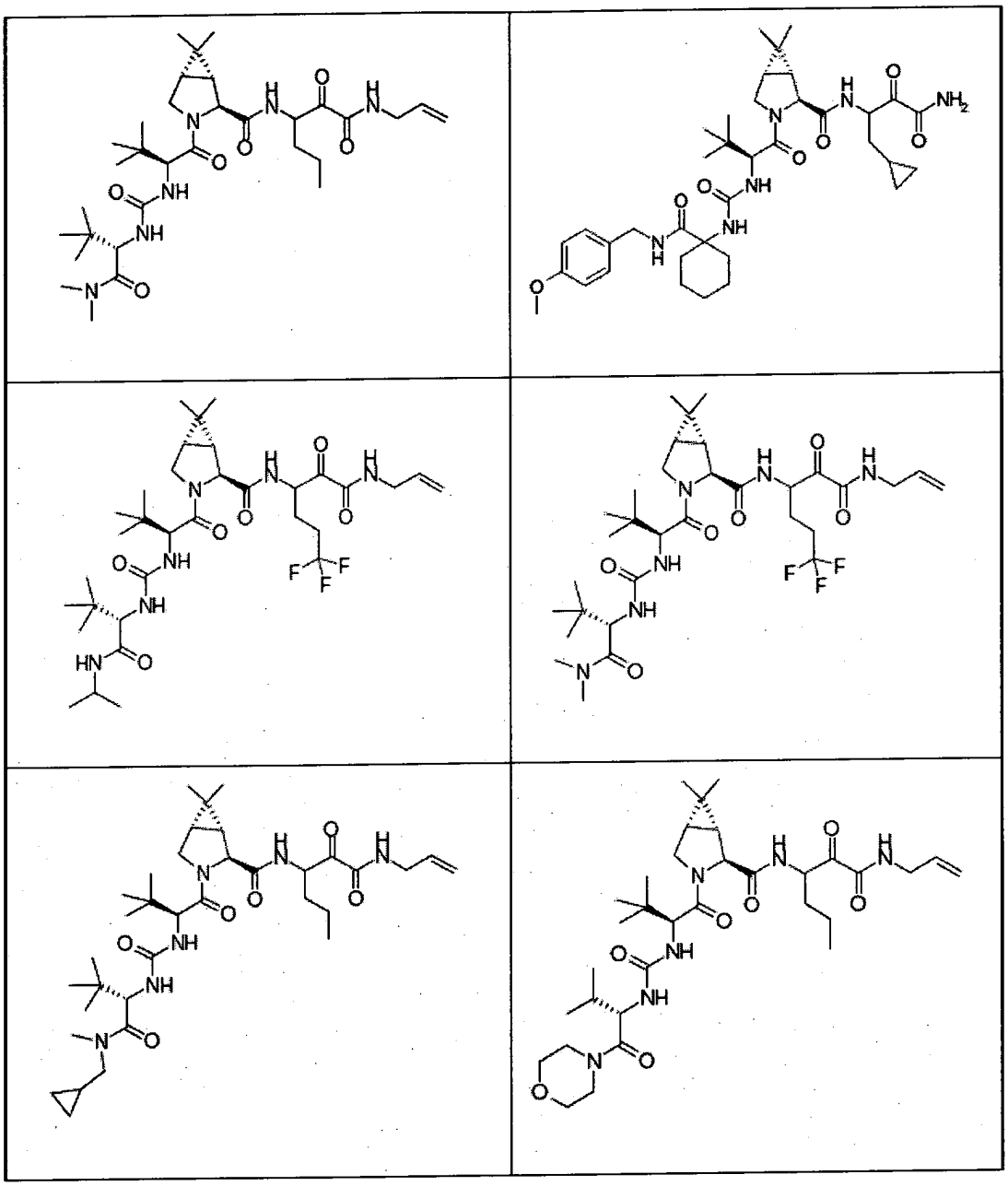


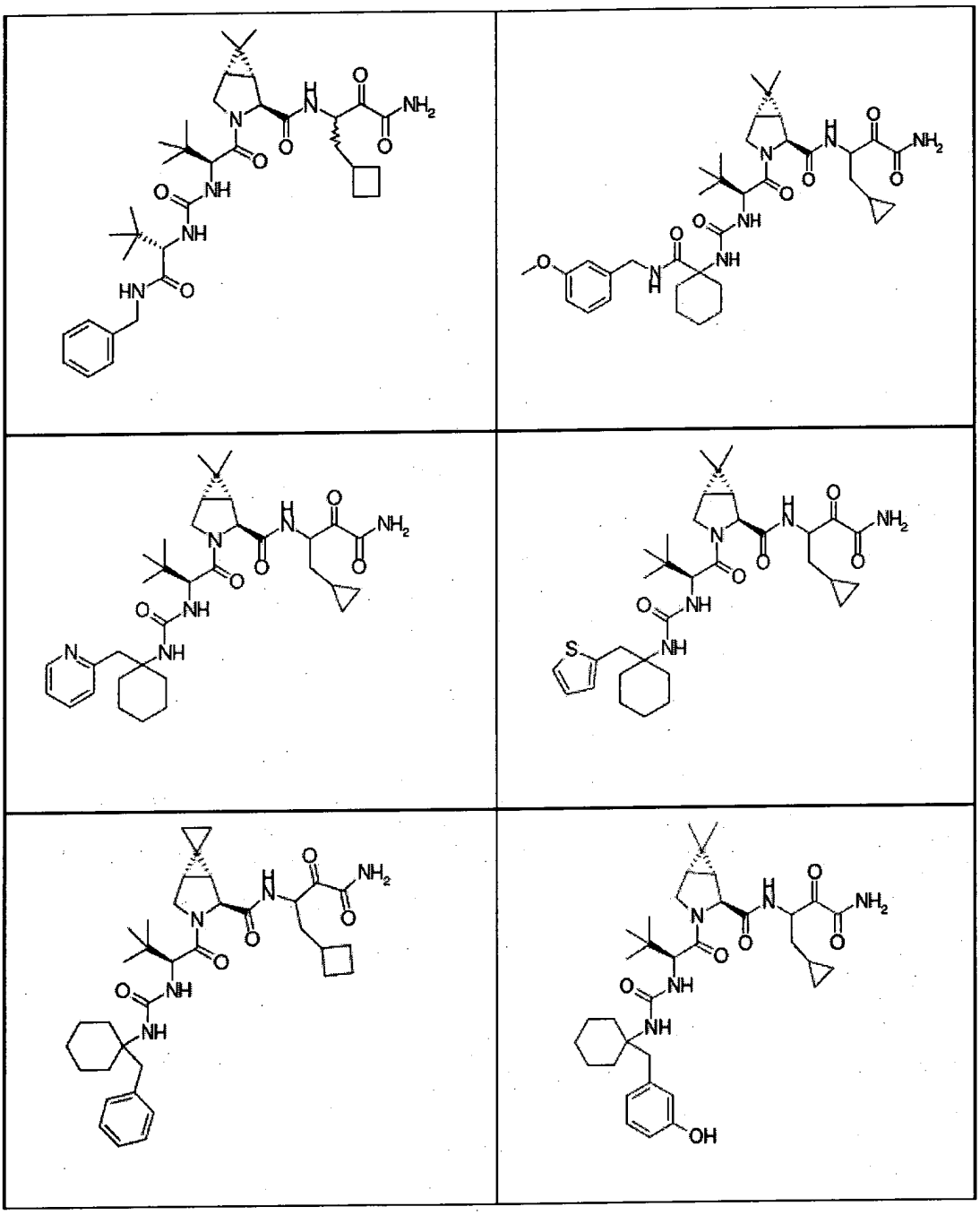


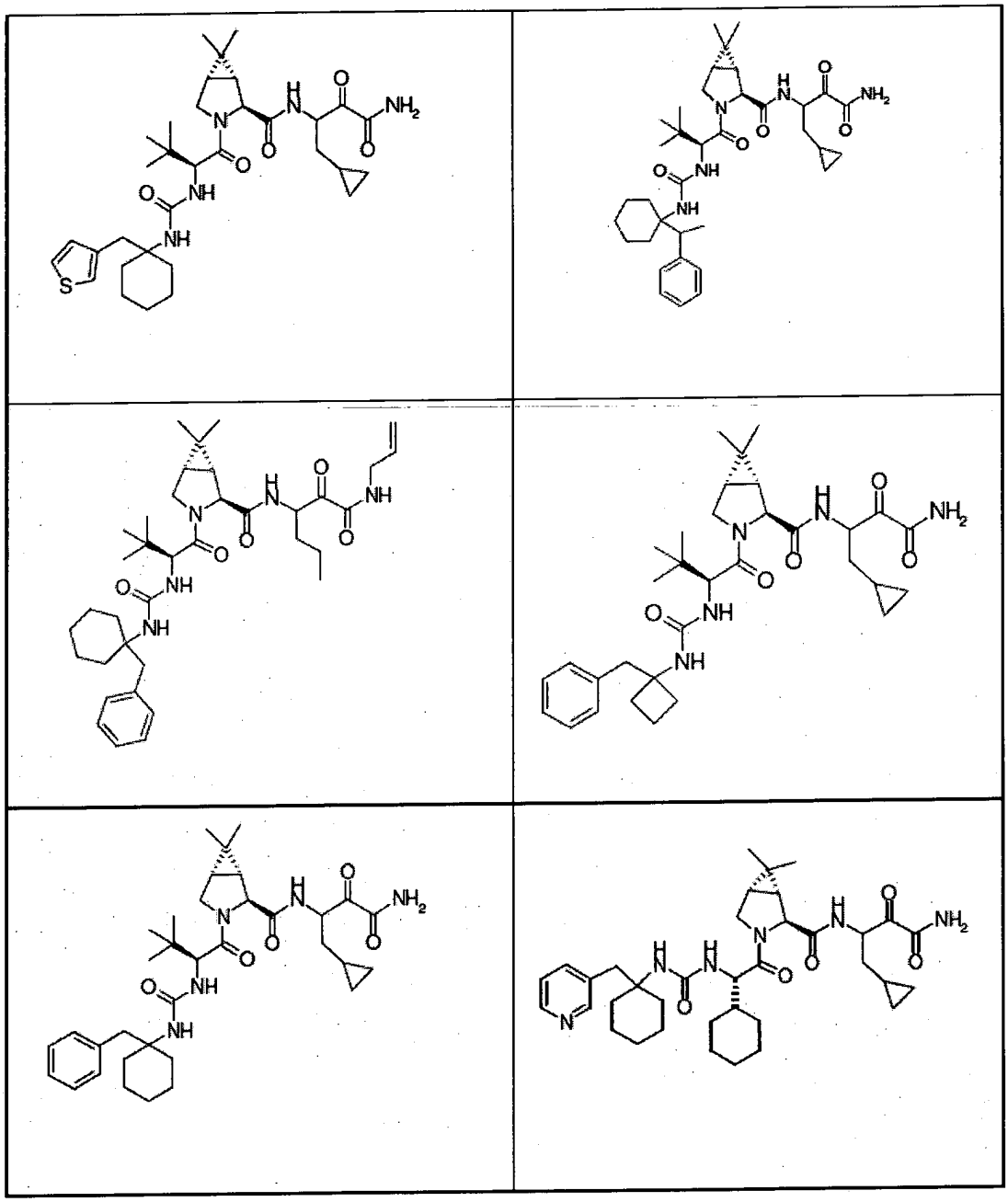


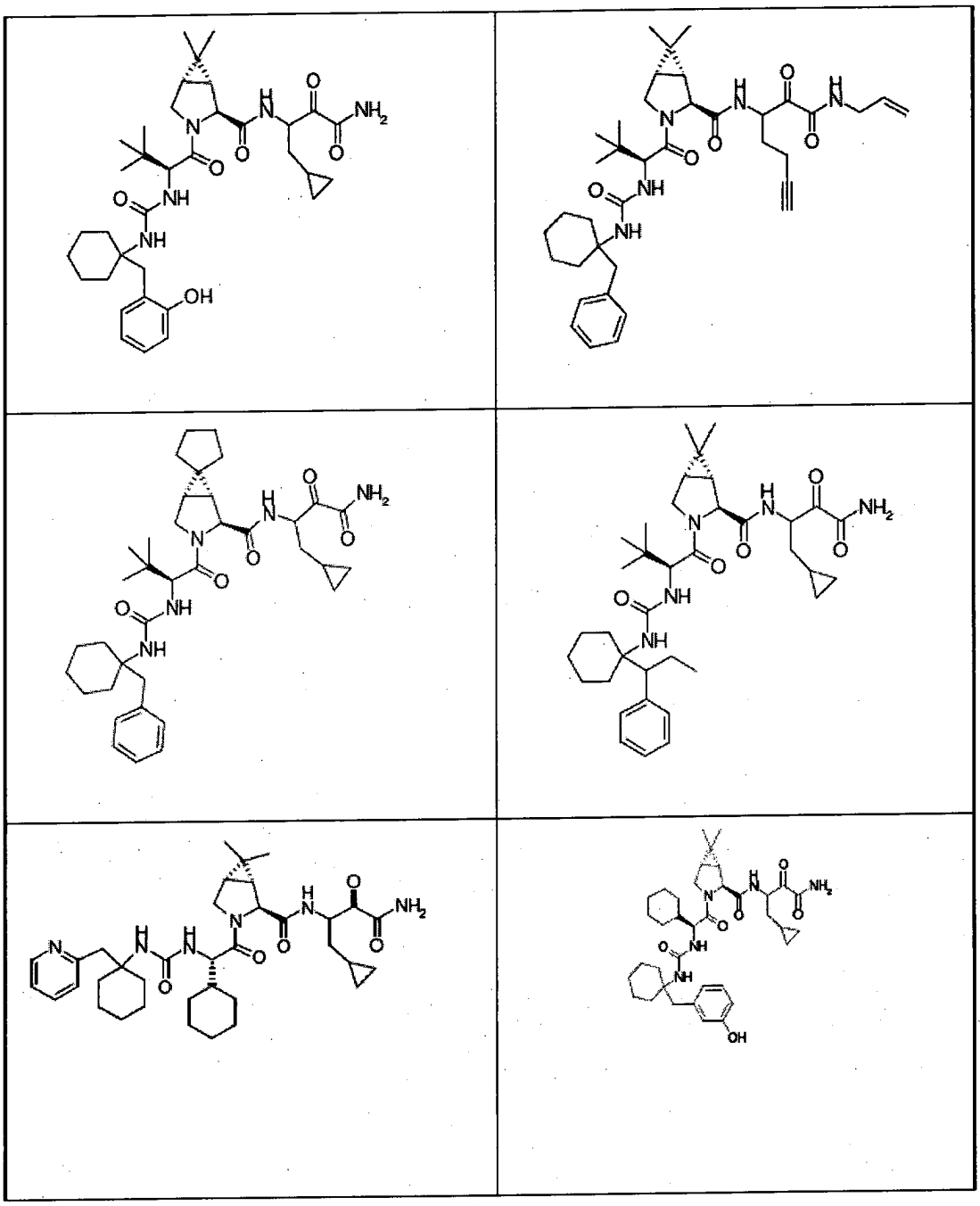


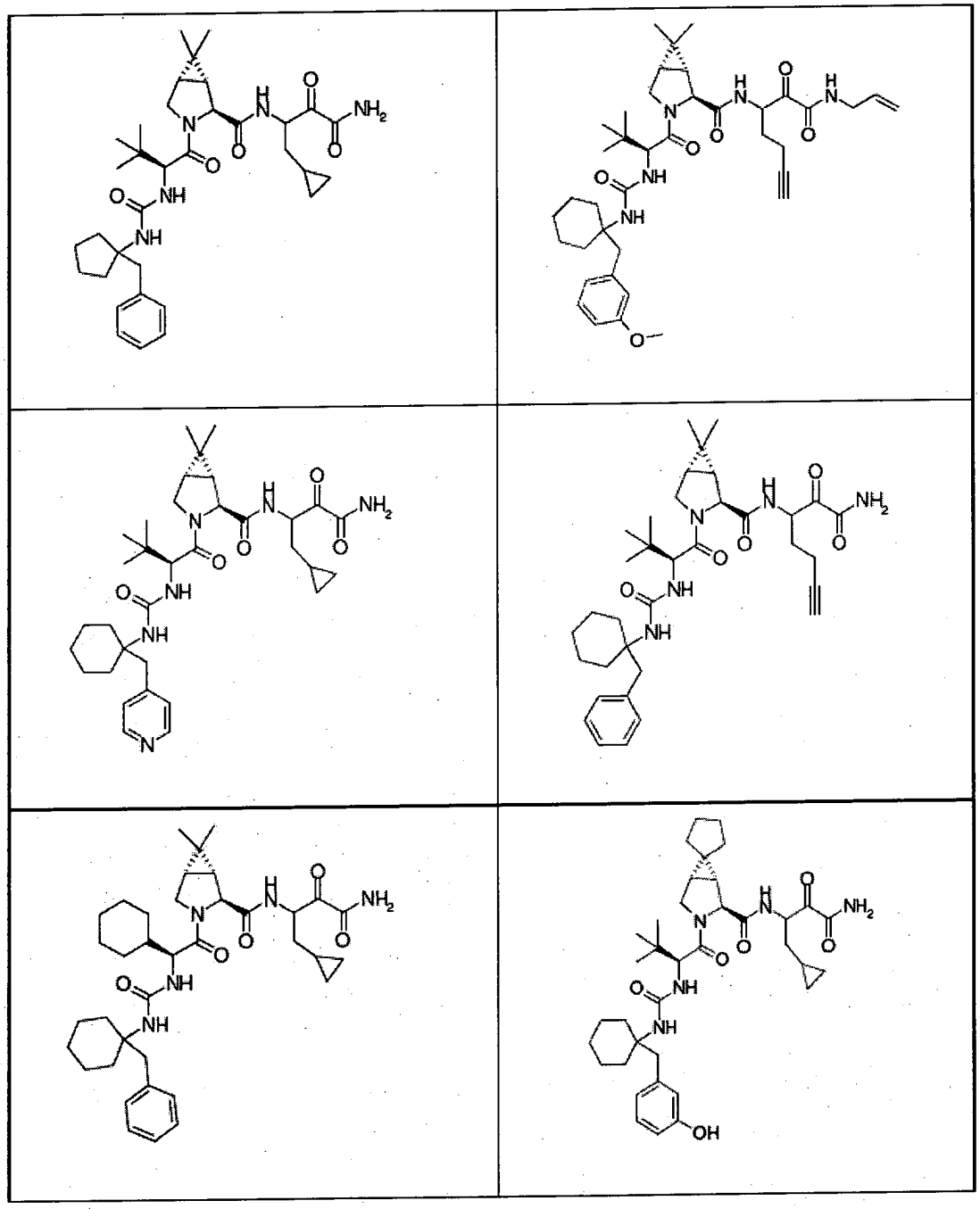


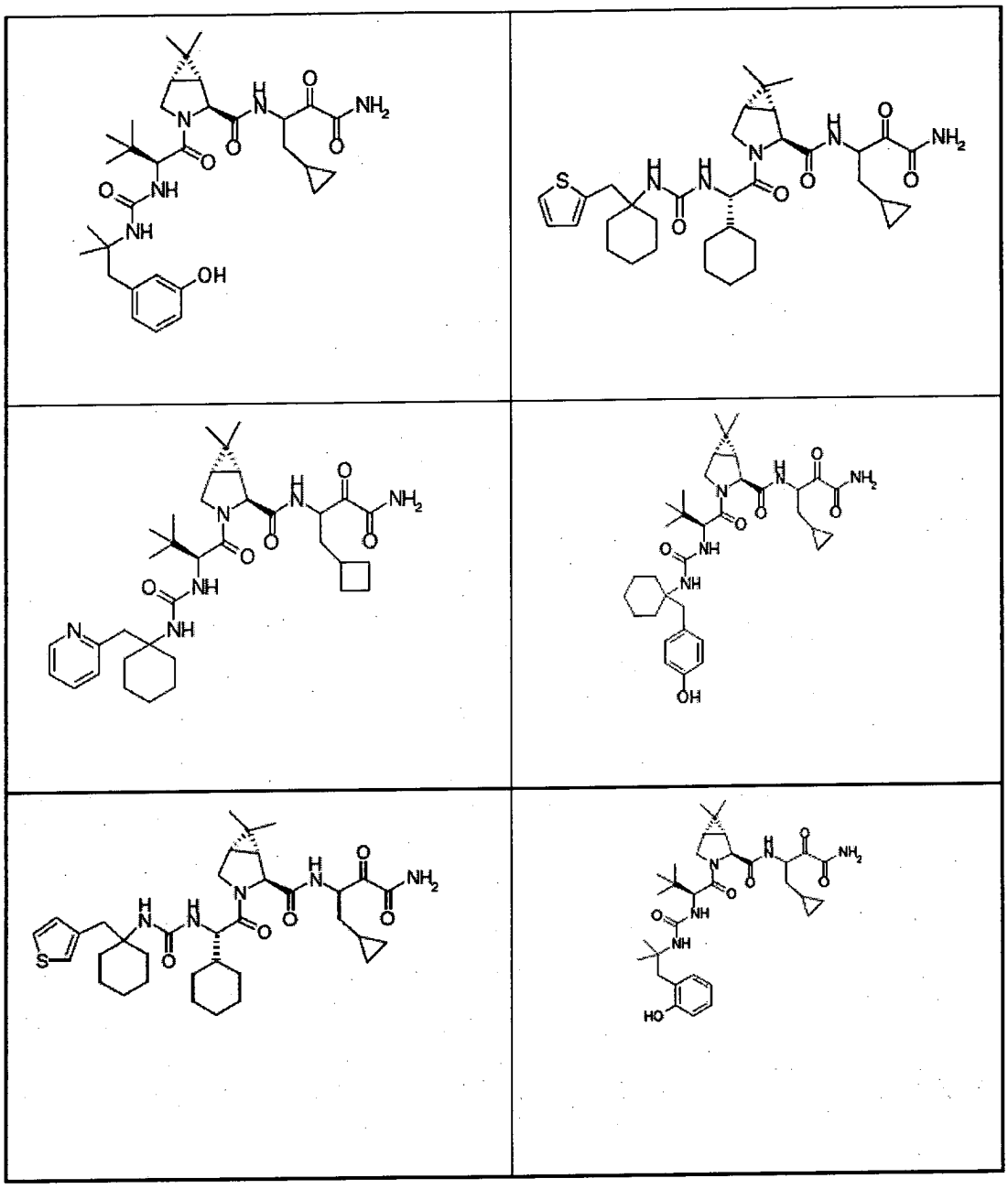


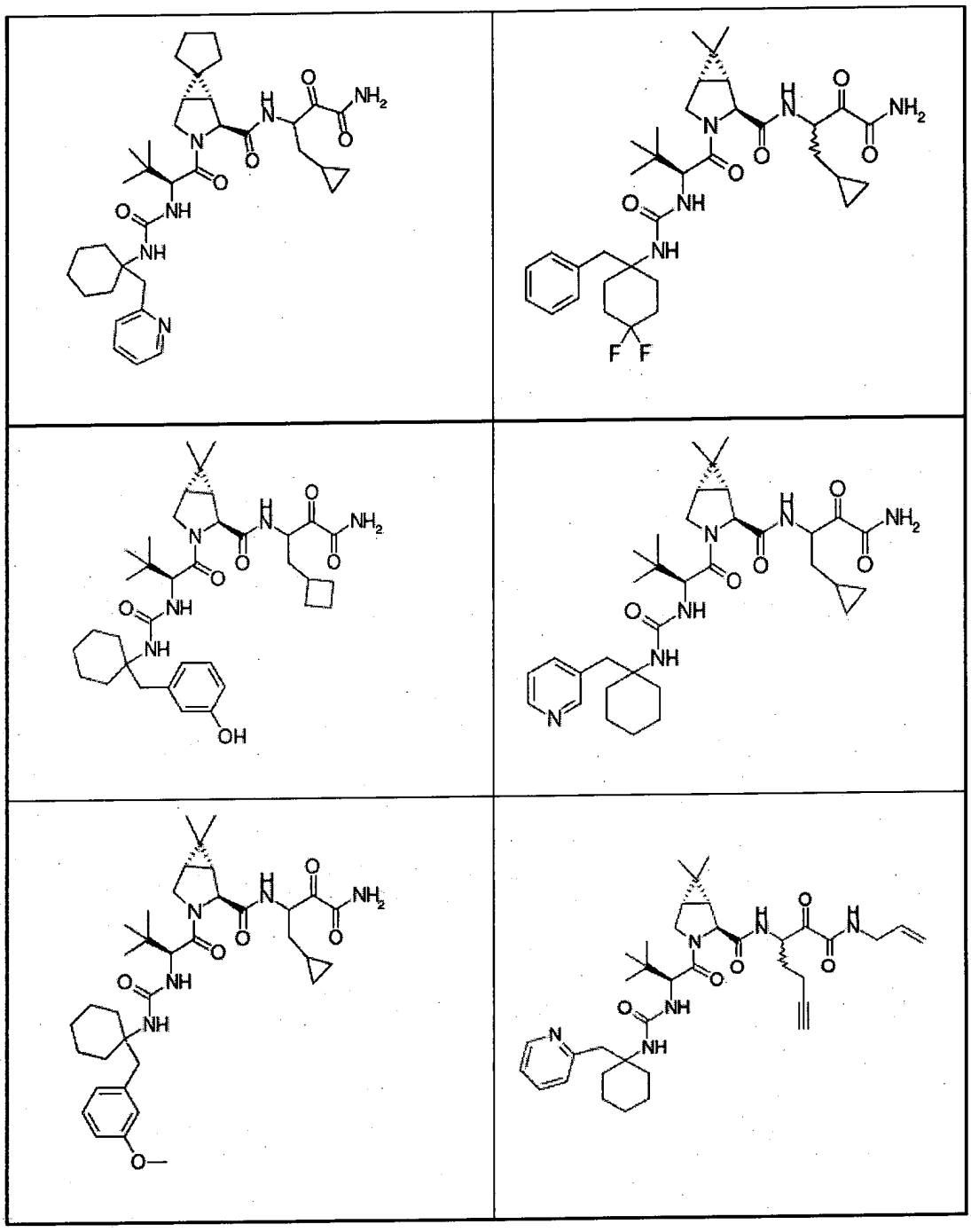


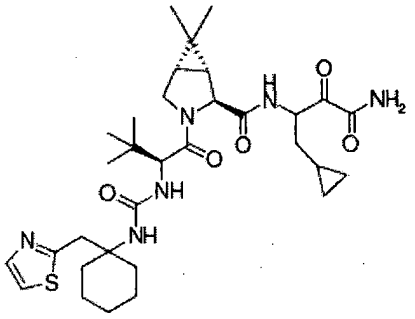
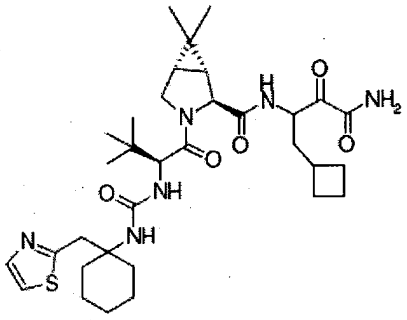
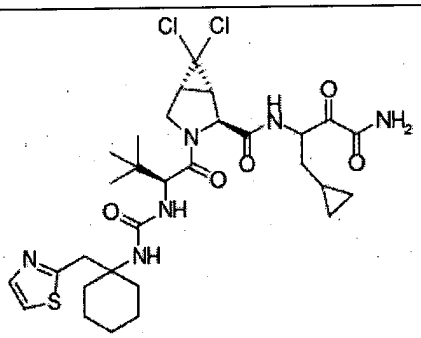
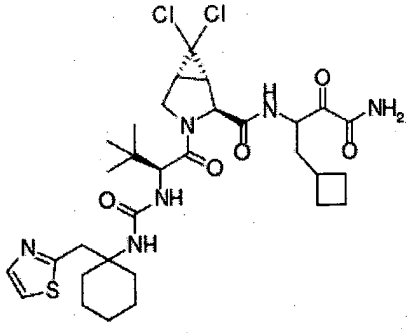


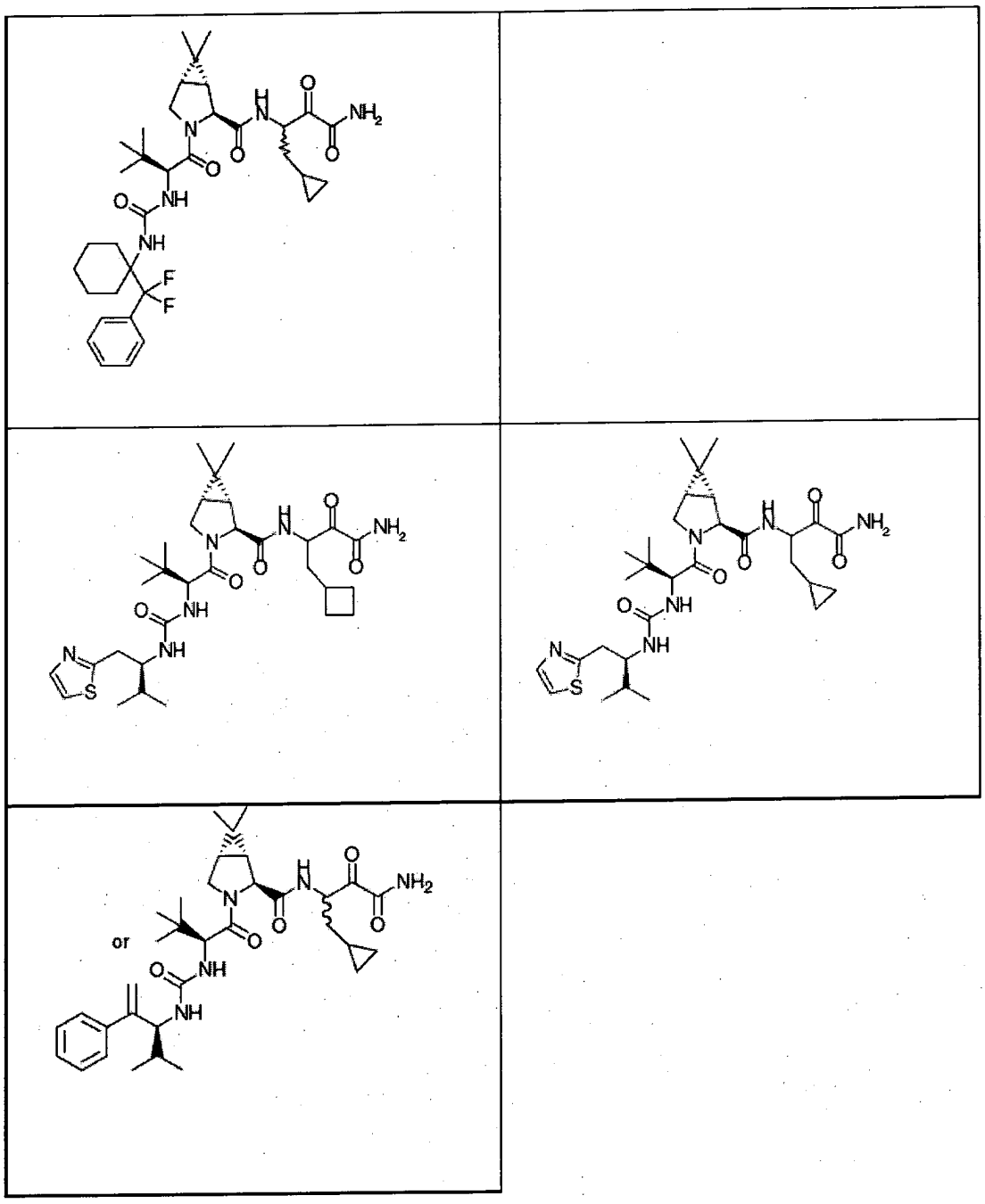






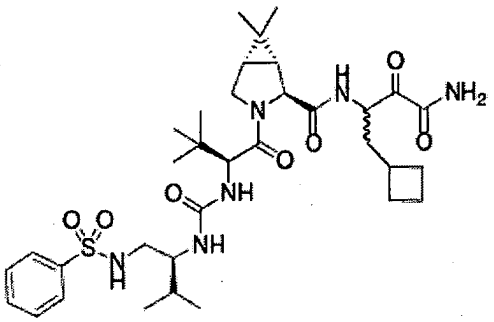


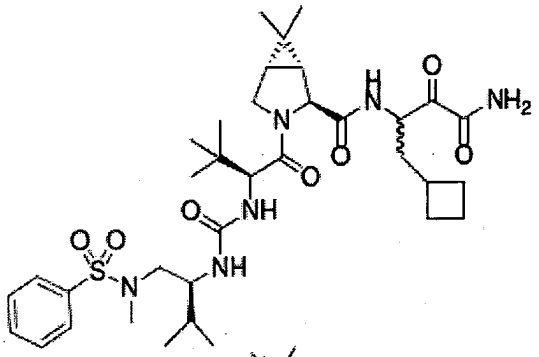
	
	

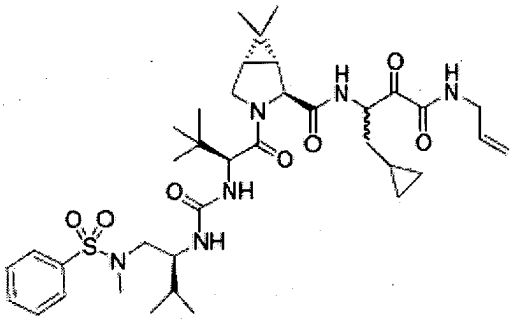


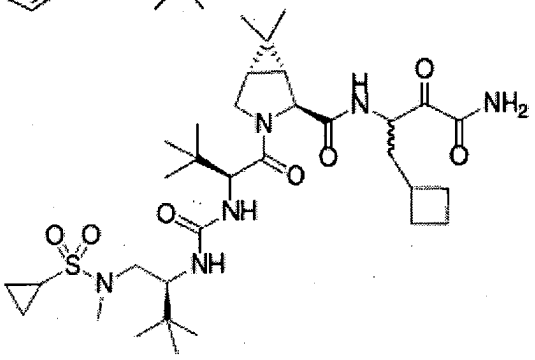
Compostos de fórmula XI são descritos em Pedido dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.509 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

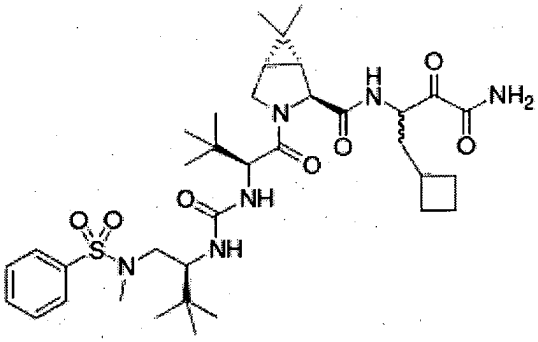
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.509 são:

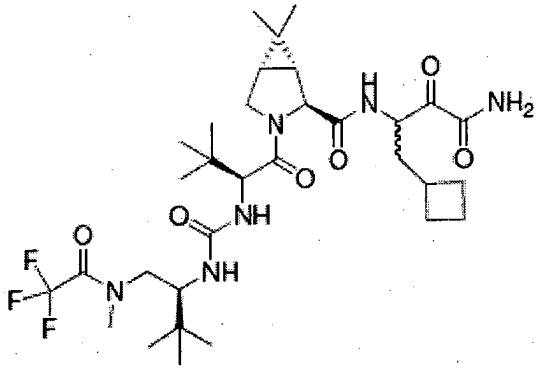


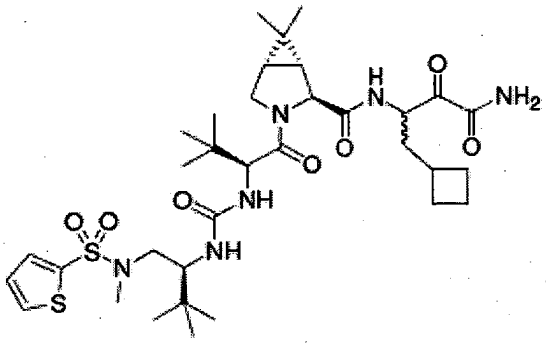


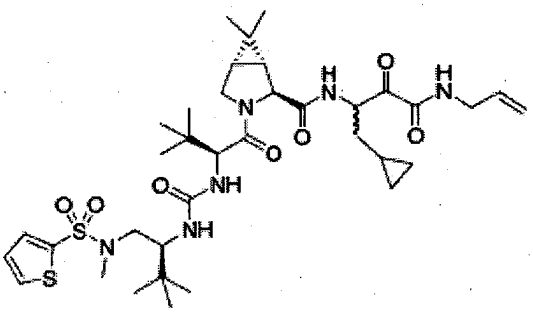


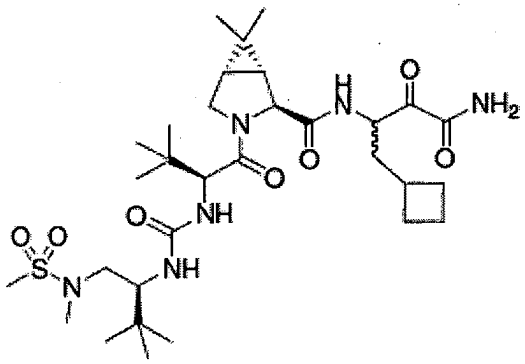


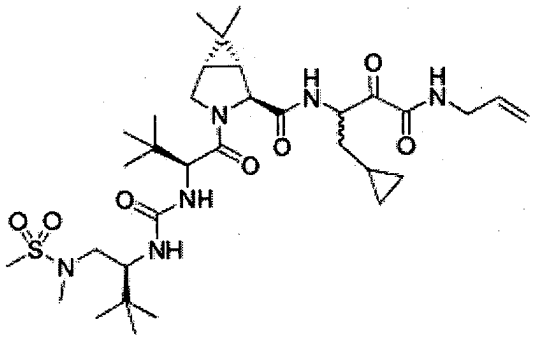


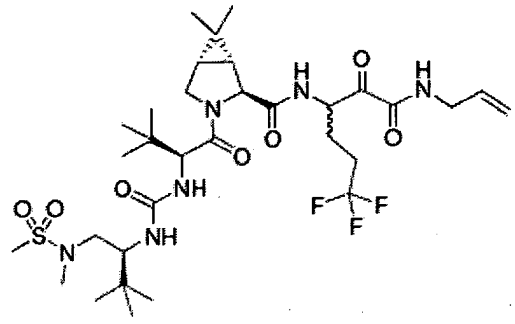


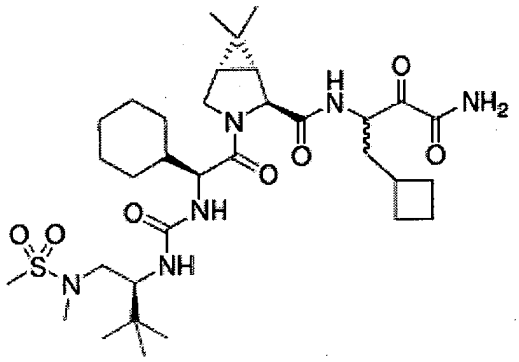


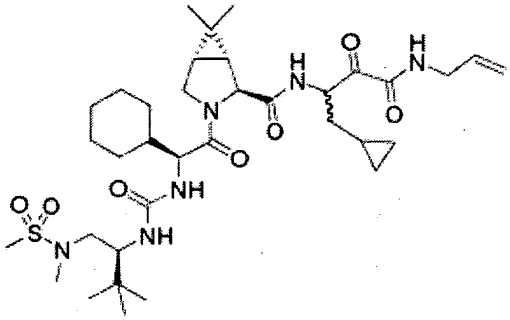


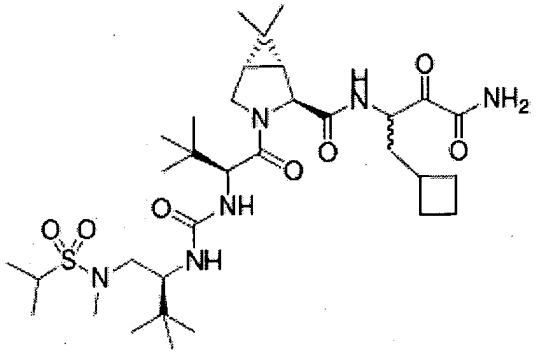


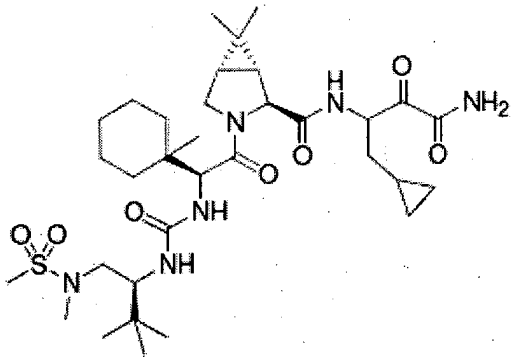


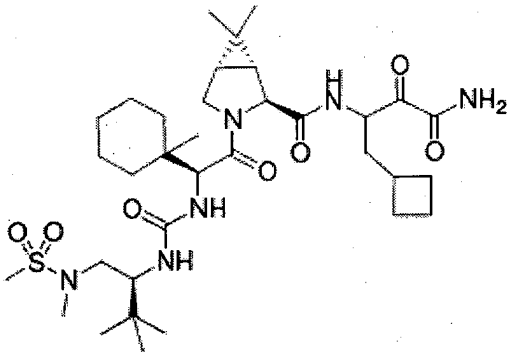


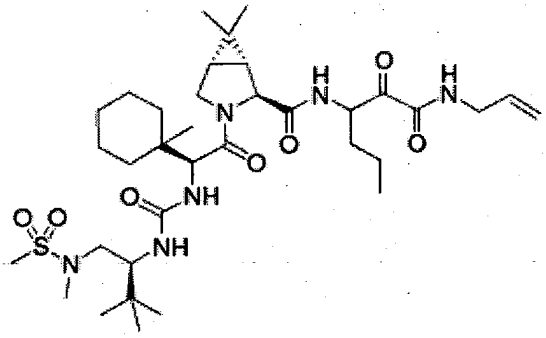


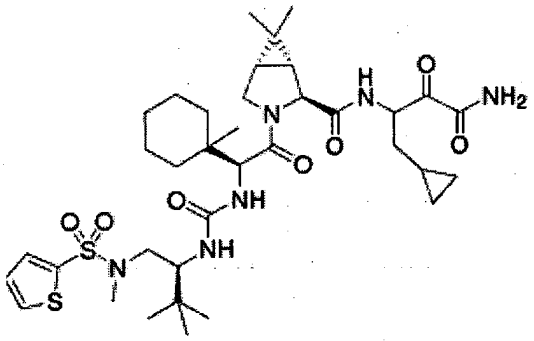


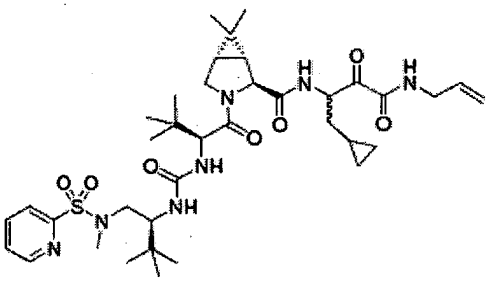


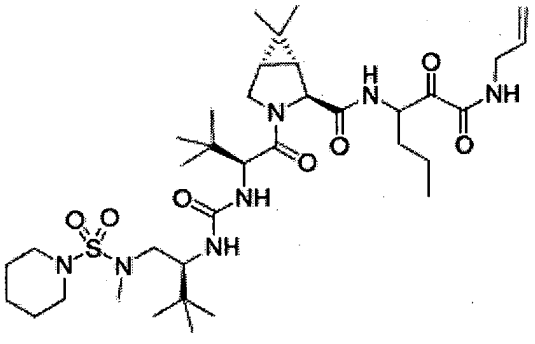


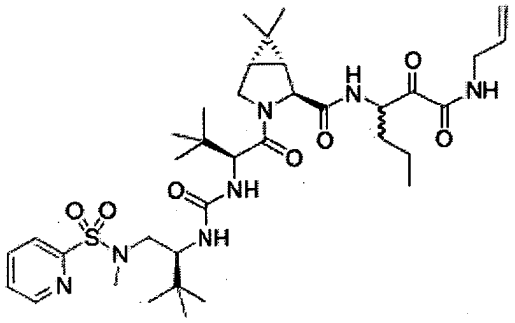


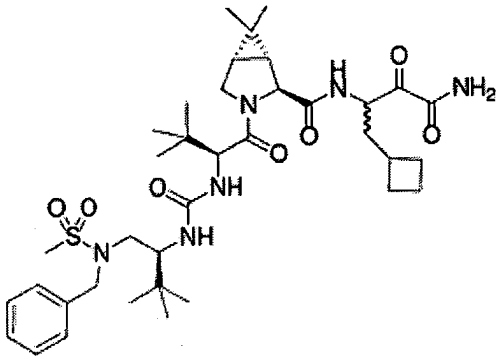


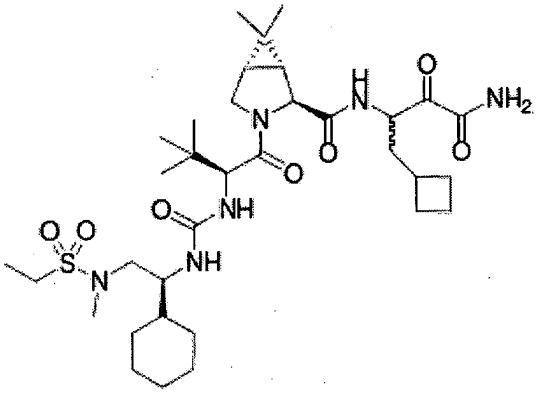


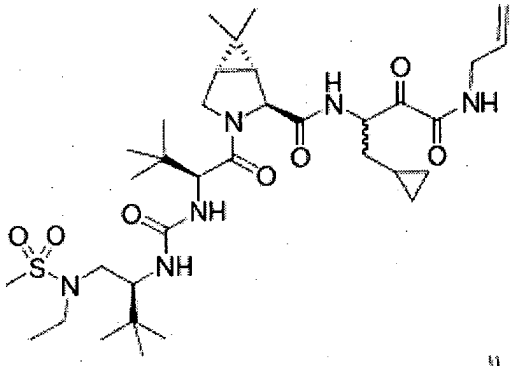


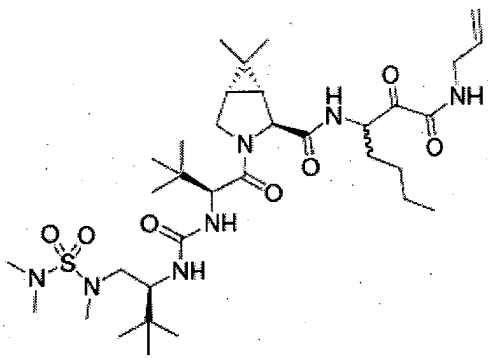


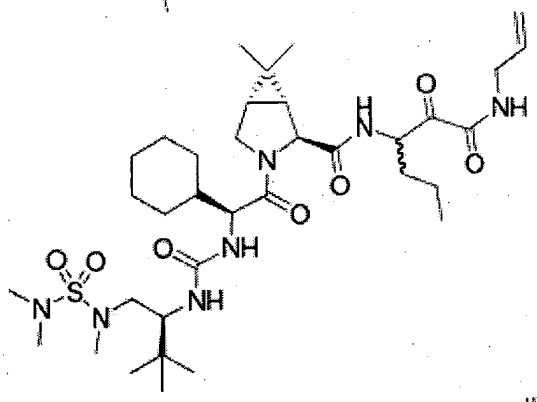


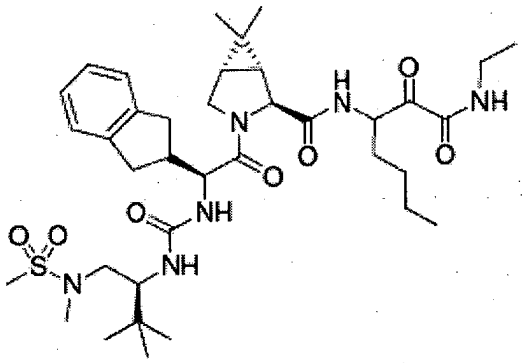


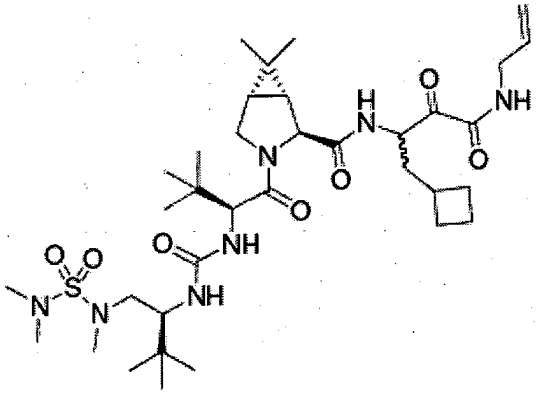


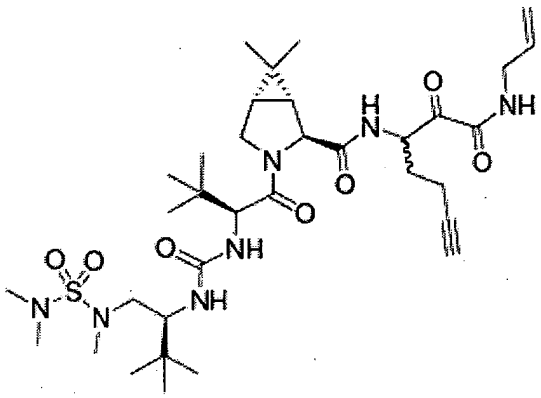


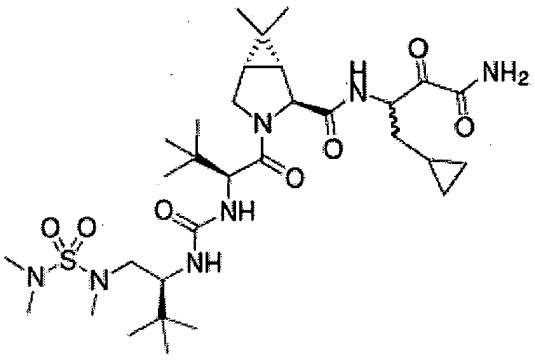


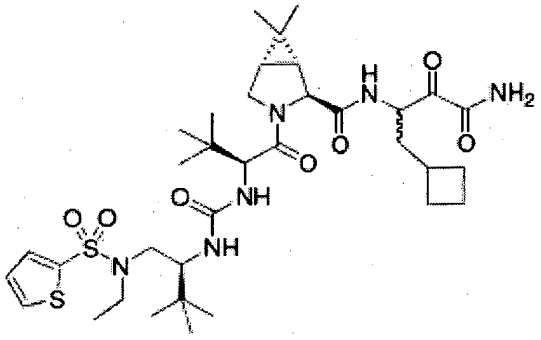


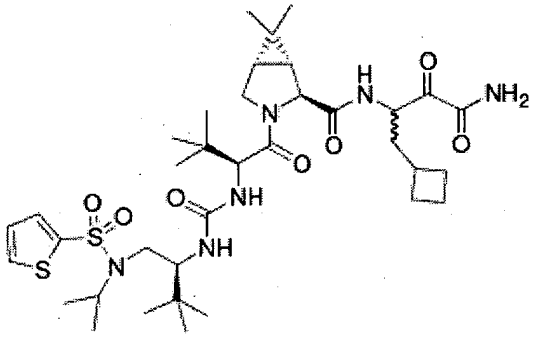


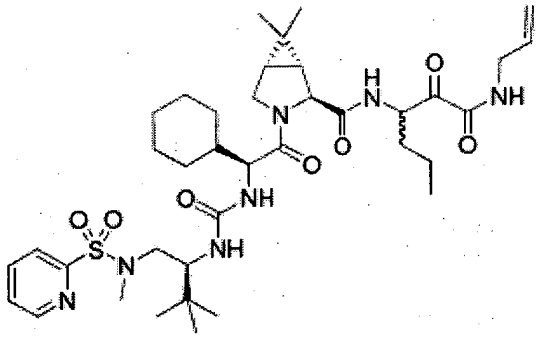


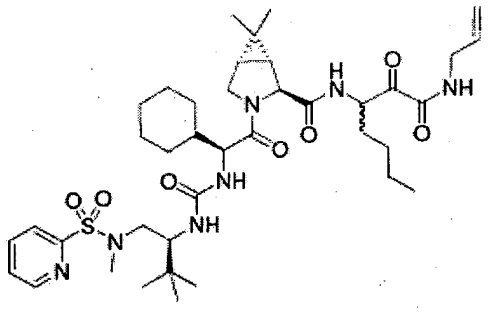


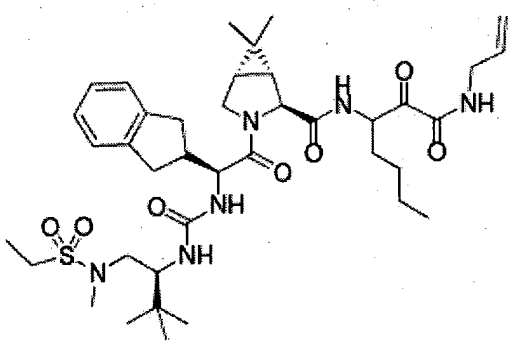


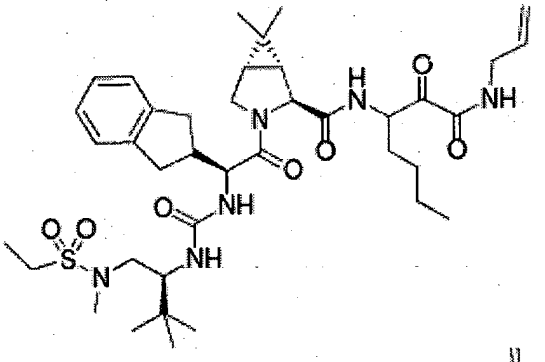


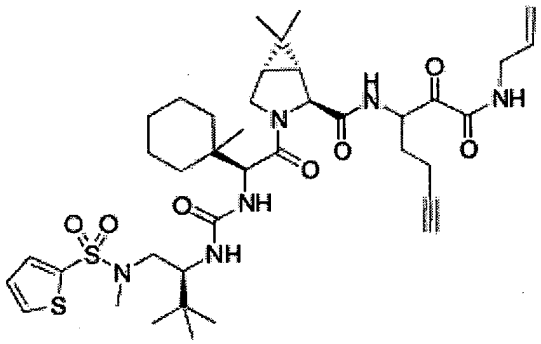


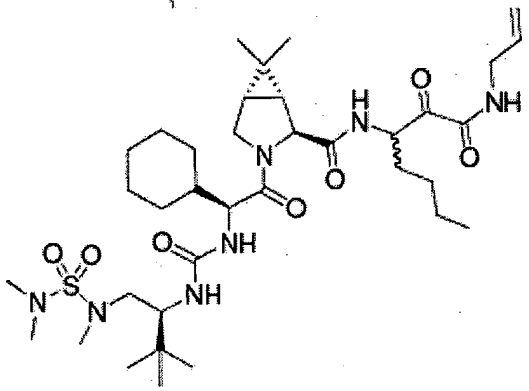


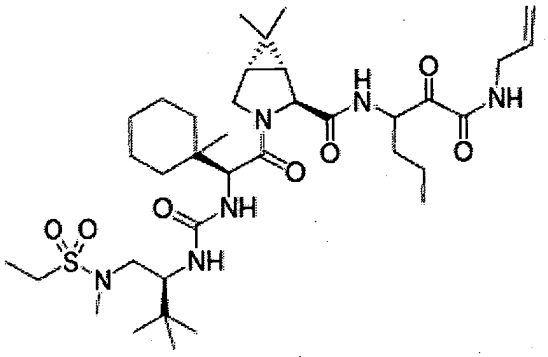


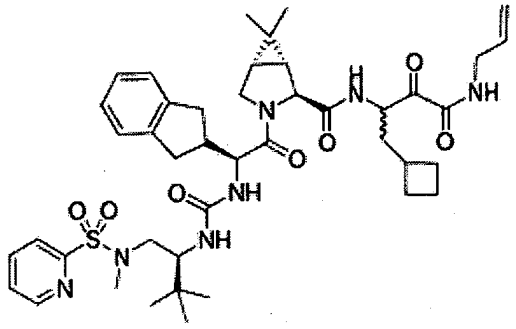


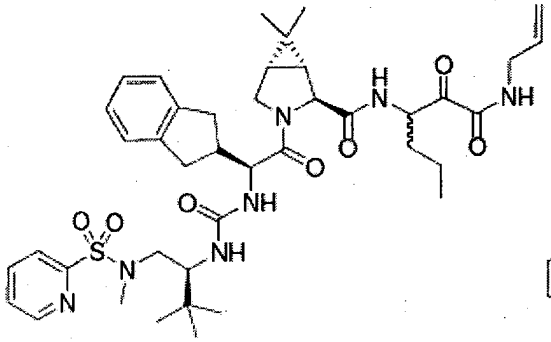


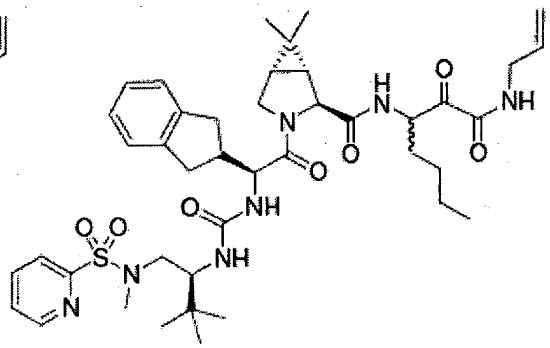


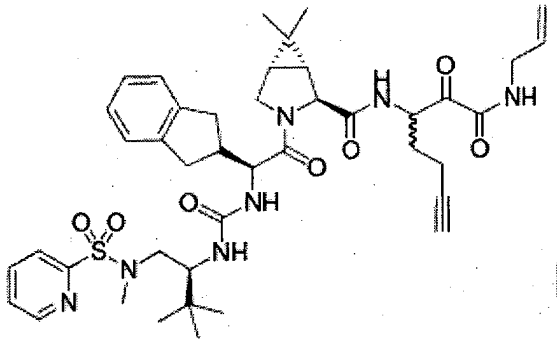


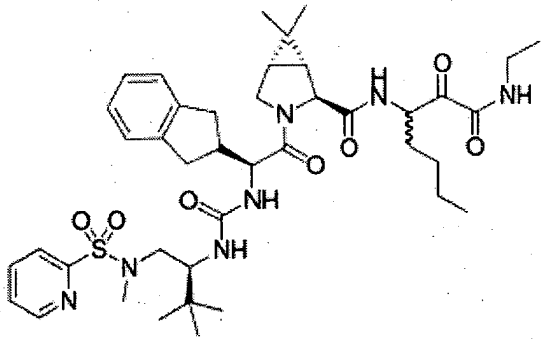


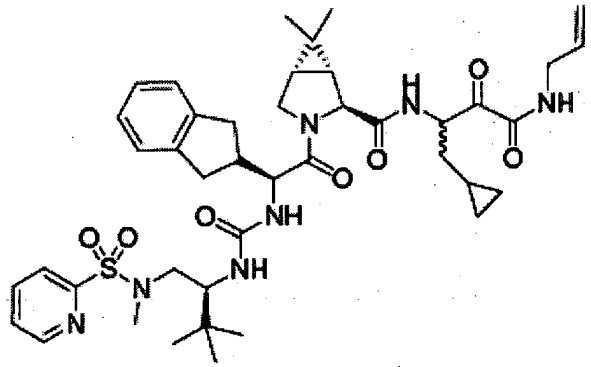










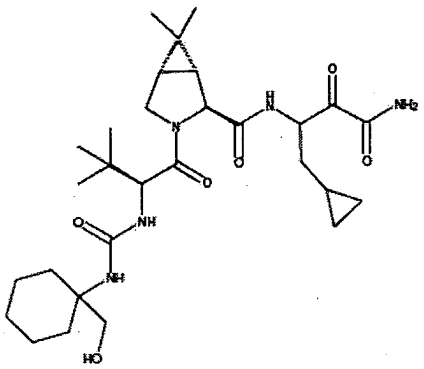


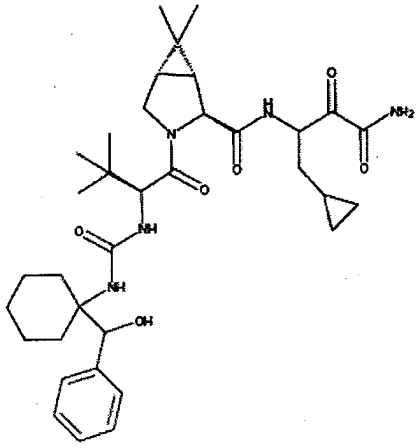
e

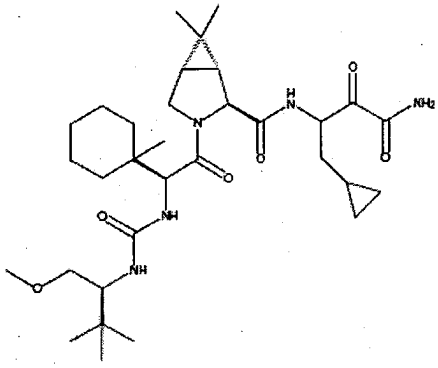
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

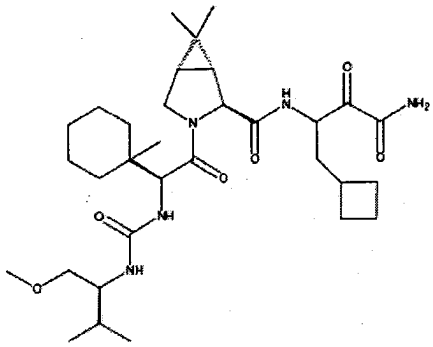
Compostos de fórmula XII são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.531 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido mencionado posteriormente.

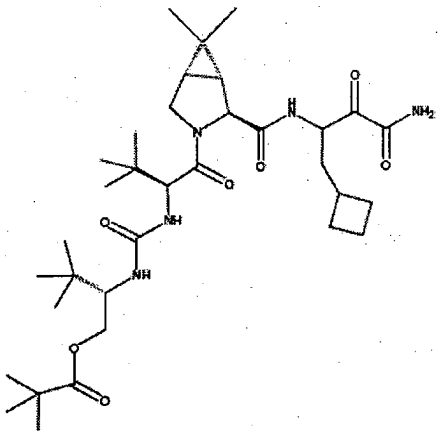
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065,531 são:

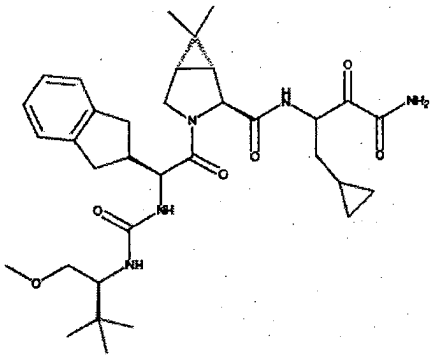


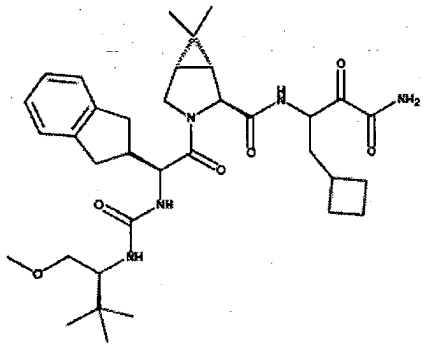


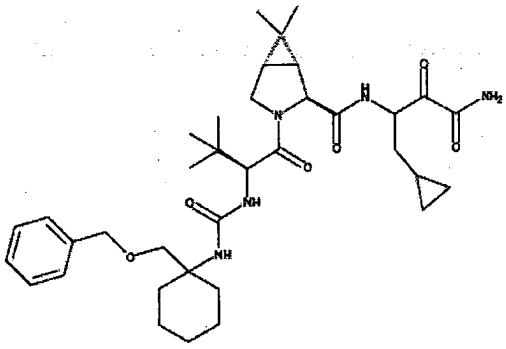


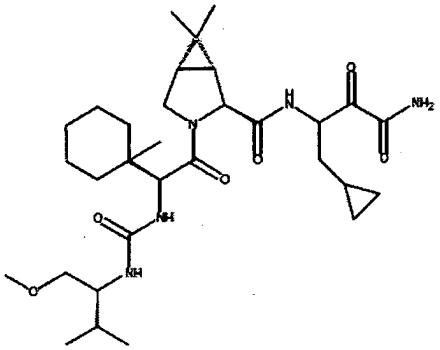


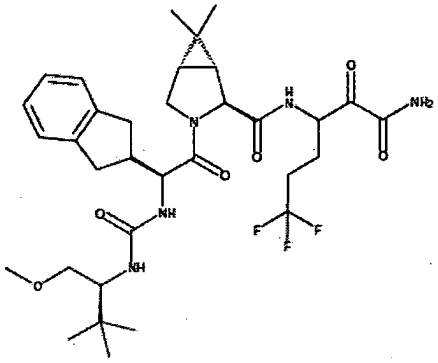


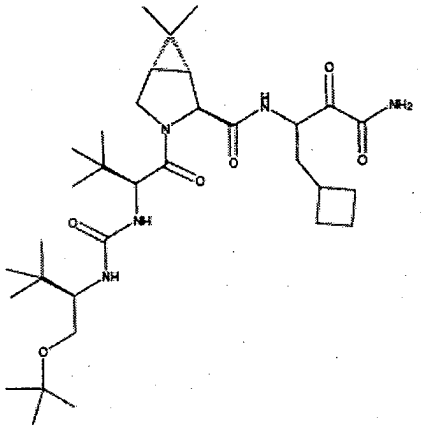


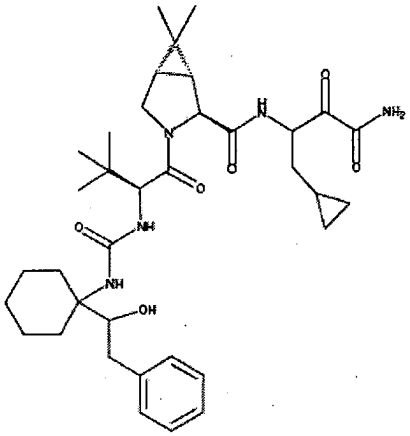


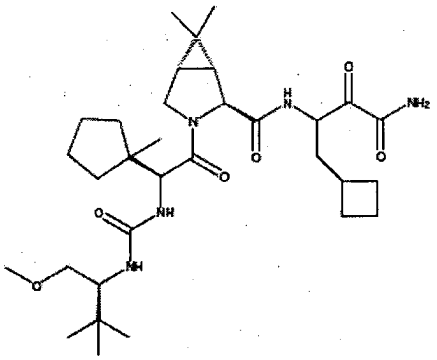


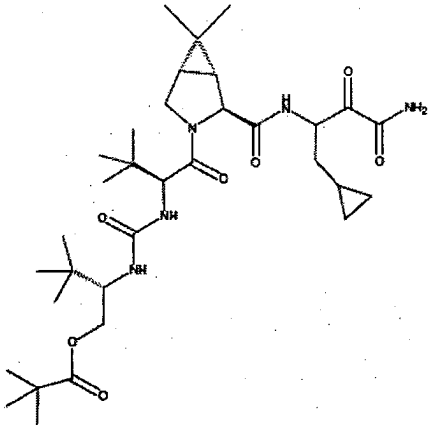


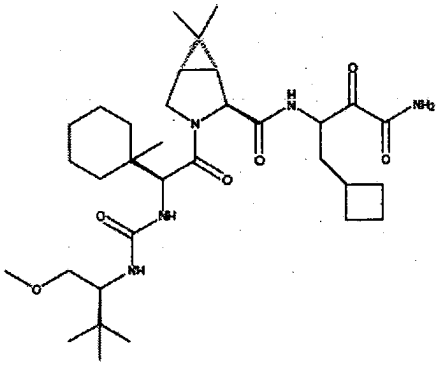


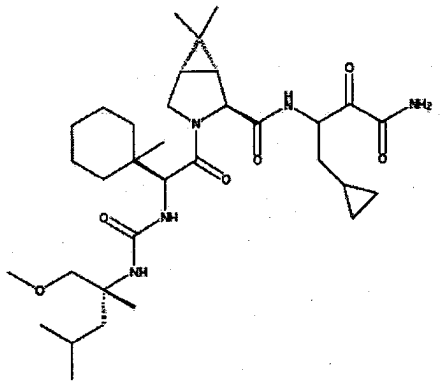


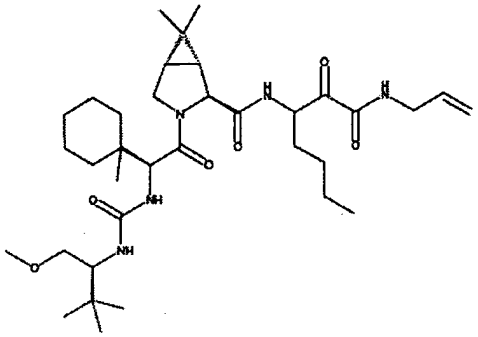


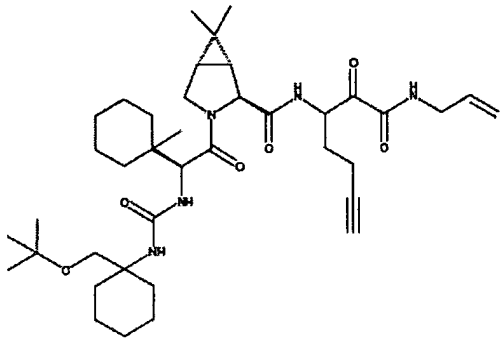


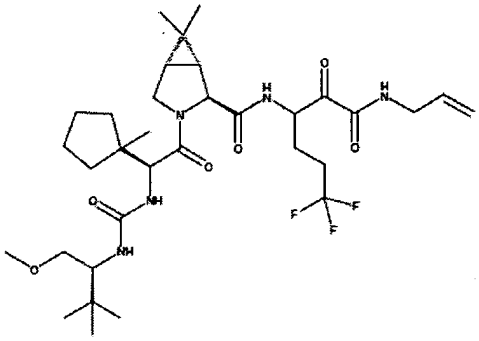


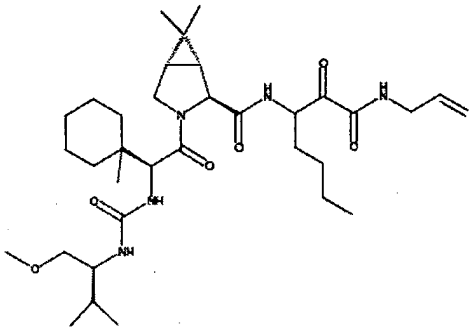


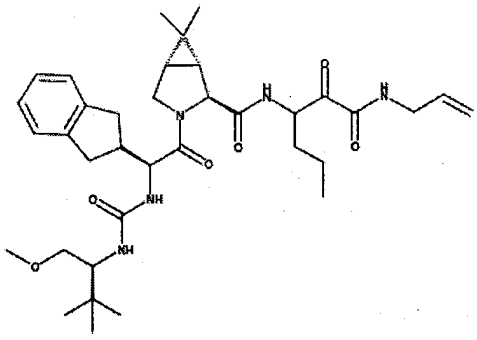


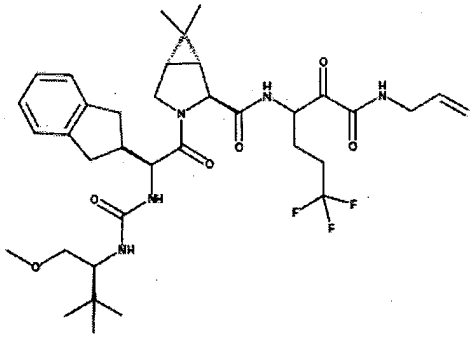


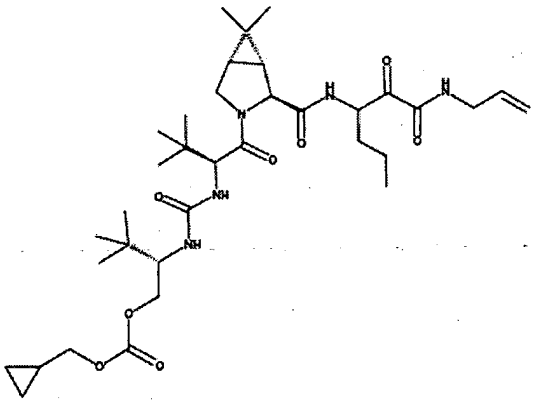


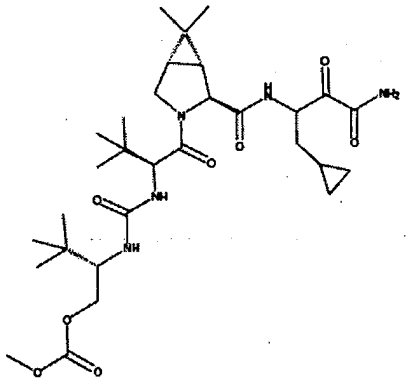


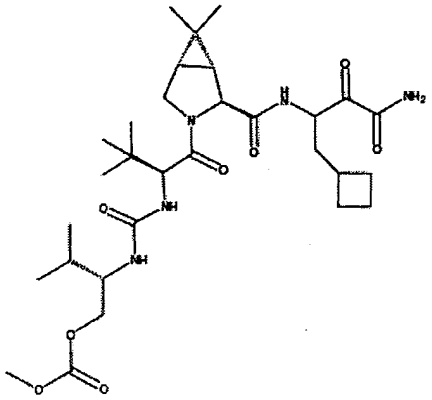


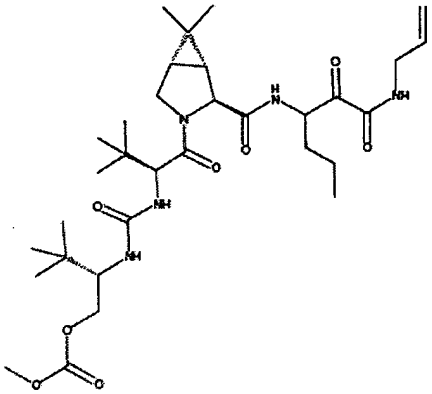


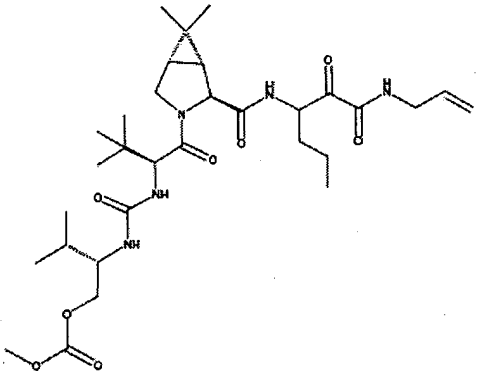


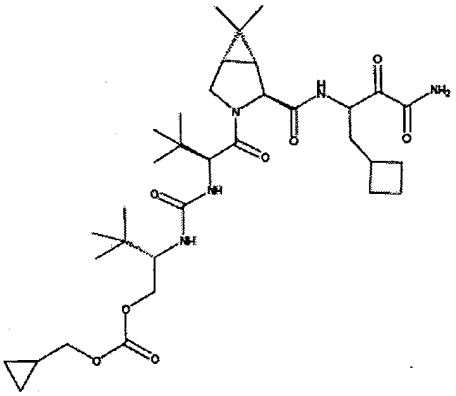


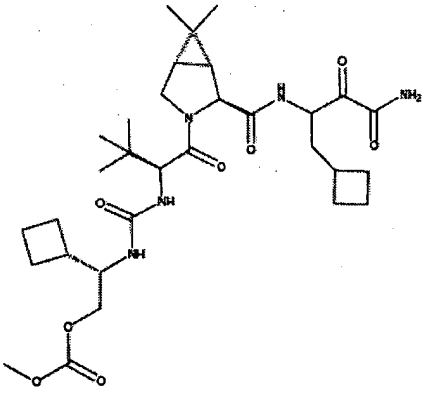


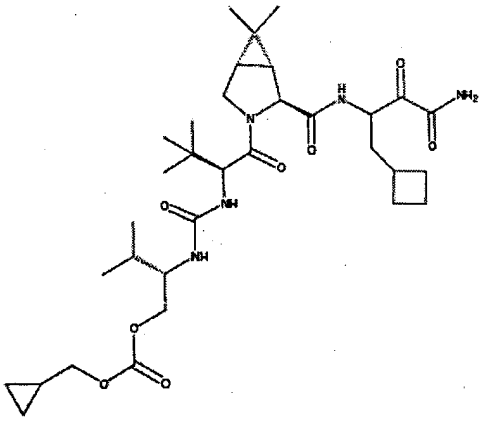


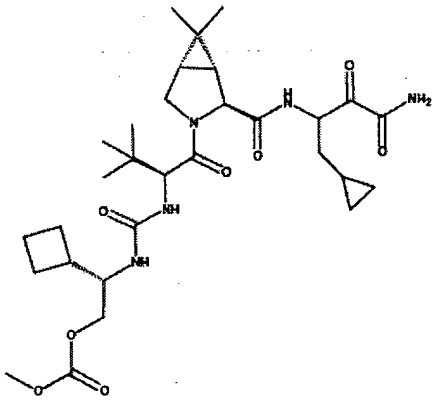


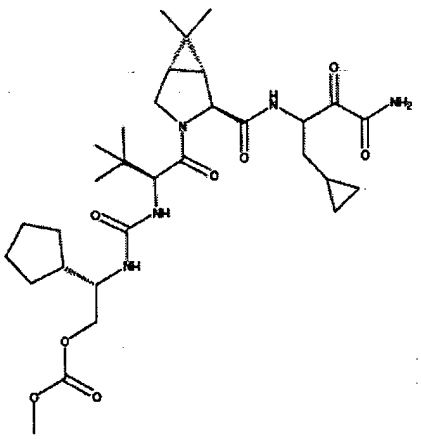


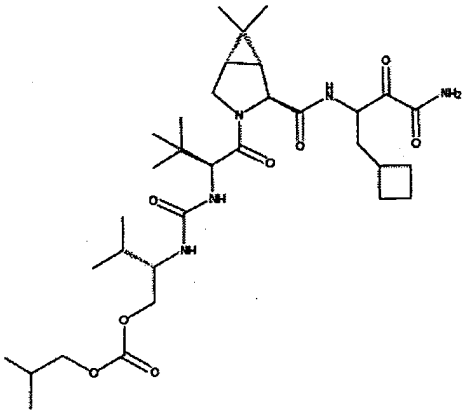


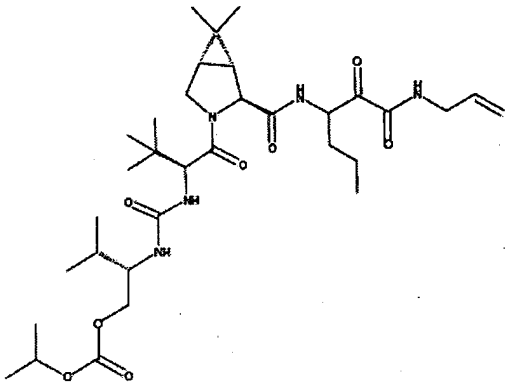


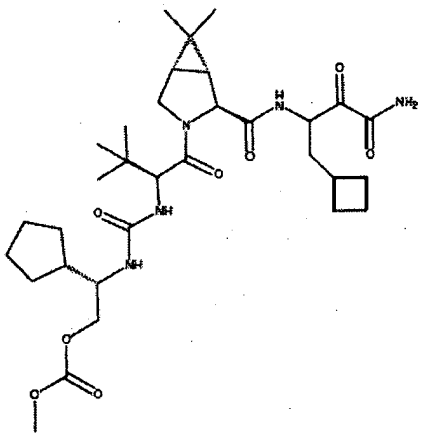


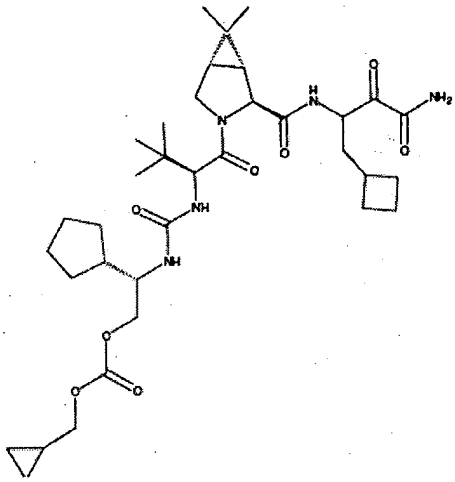


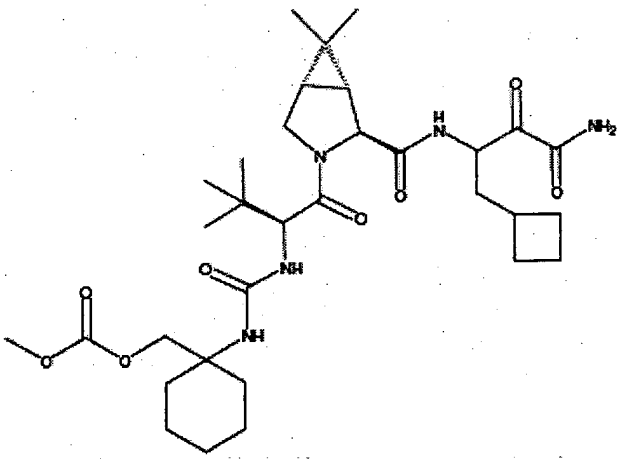


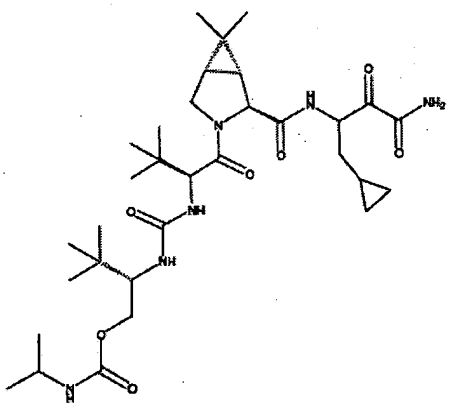


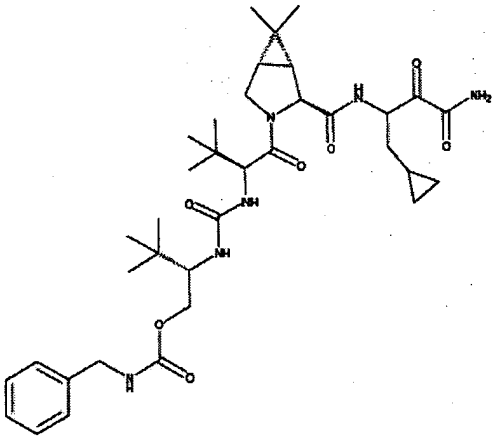


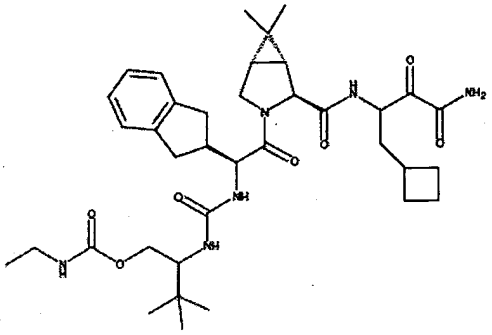


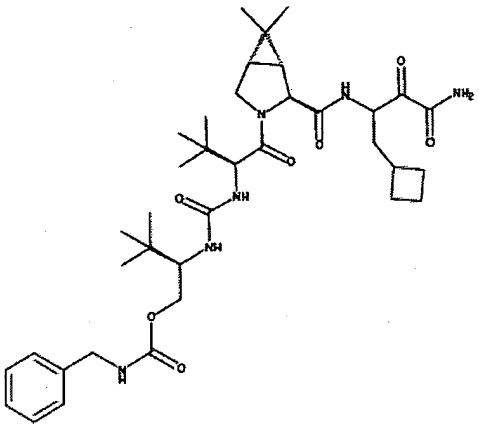


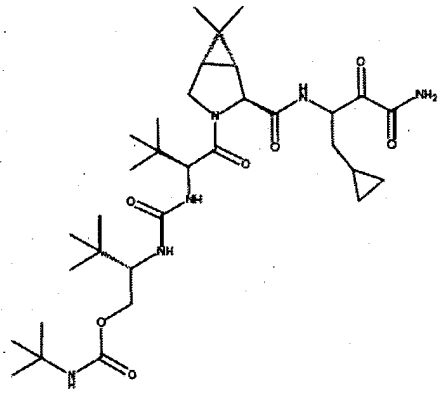


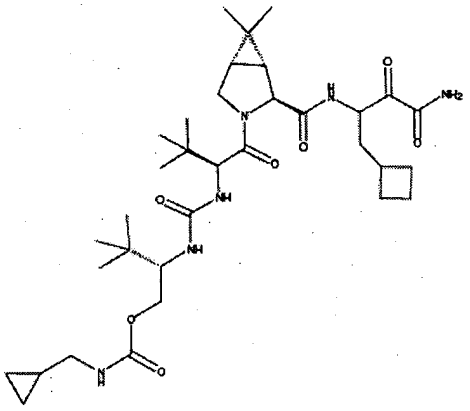


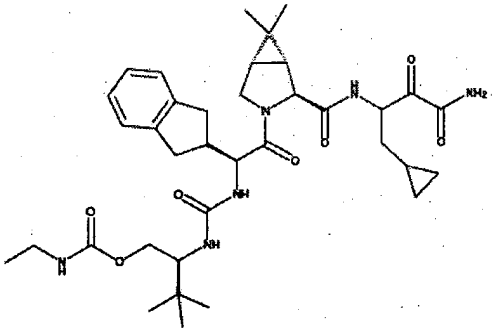


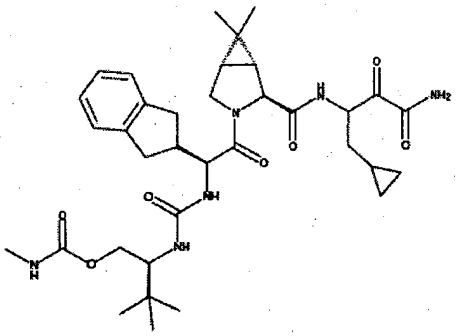


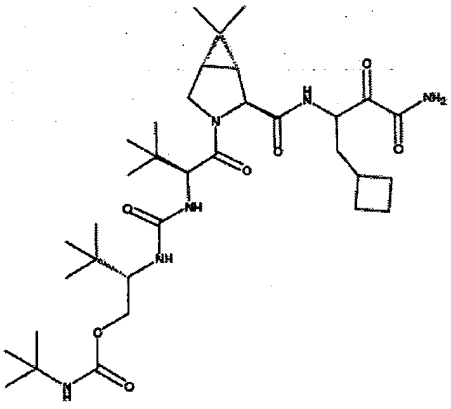


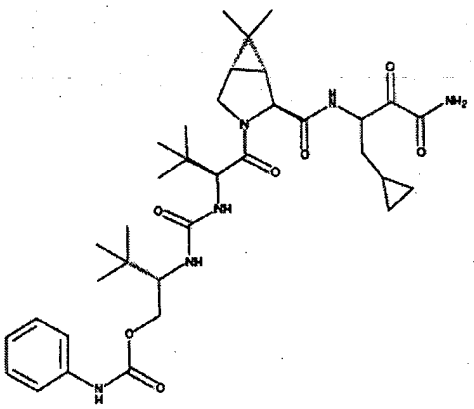


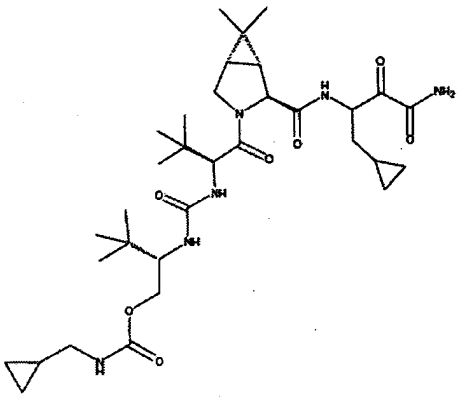


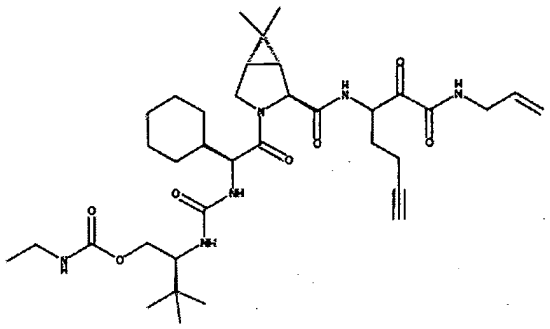


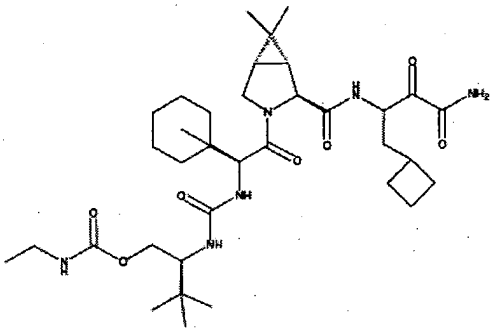


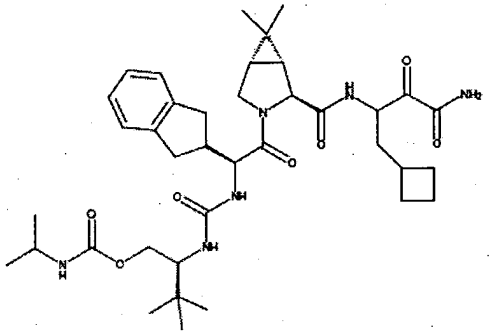


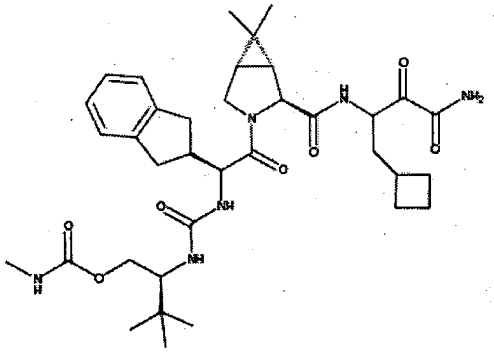


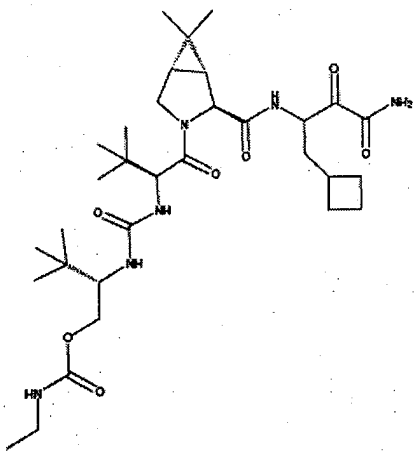


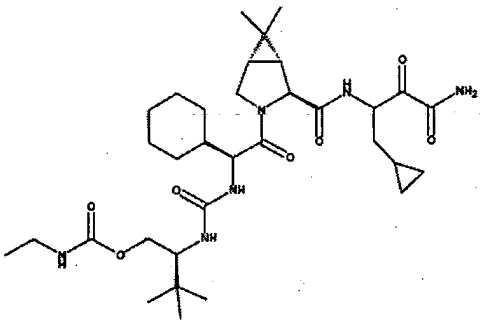


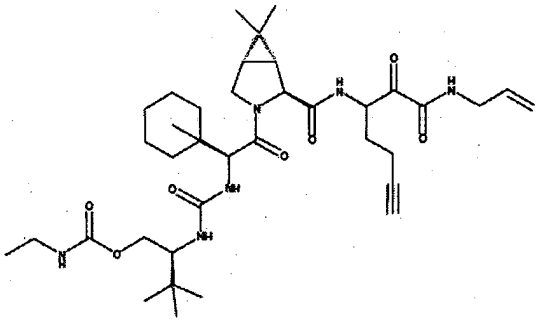


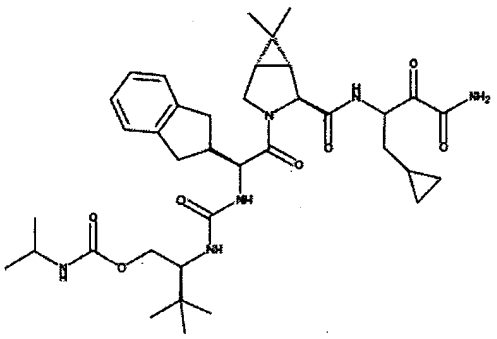


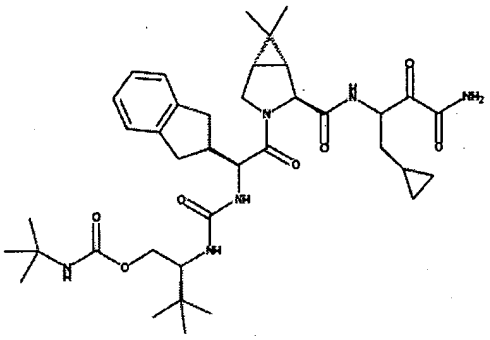


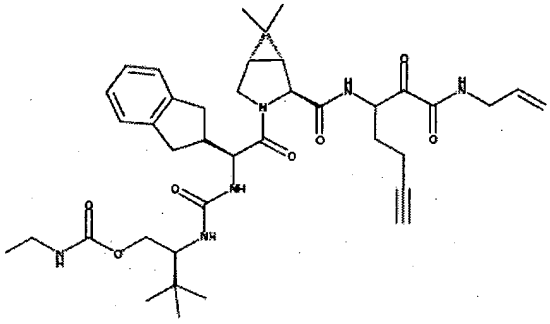


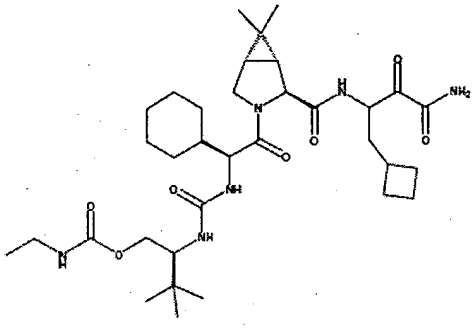


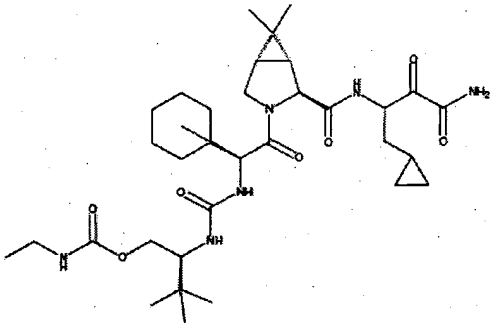


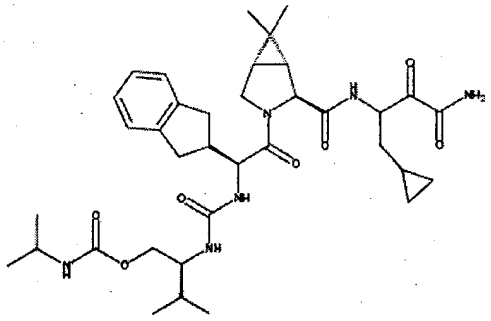


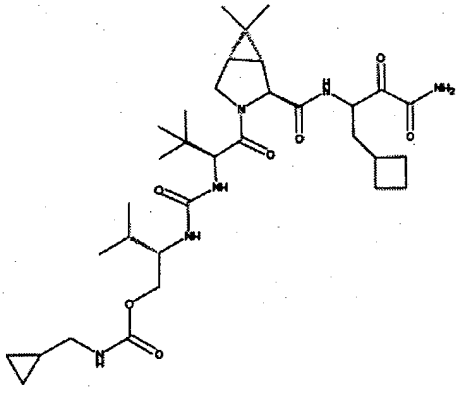


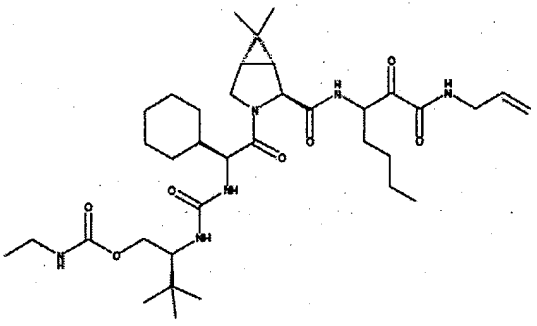


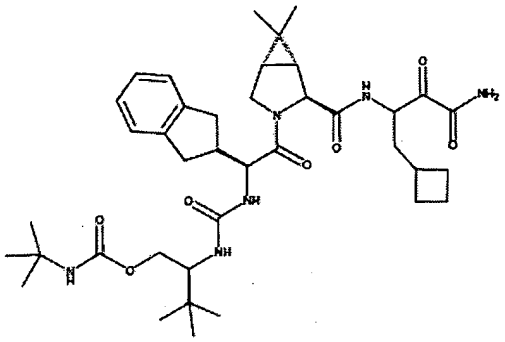


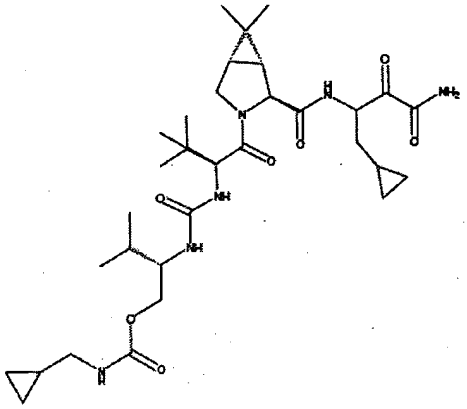


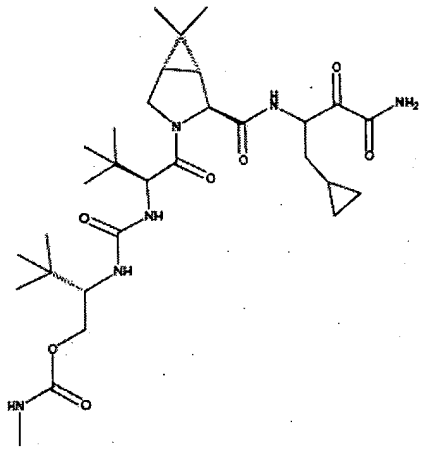


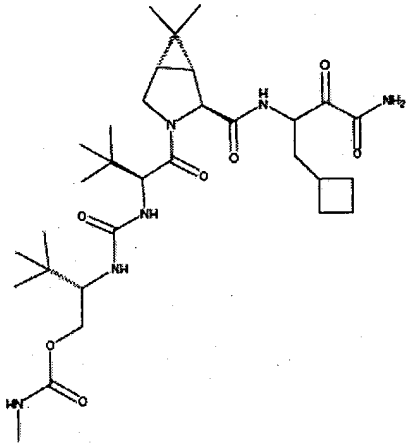


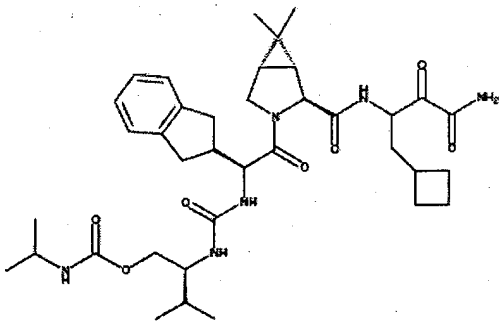


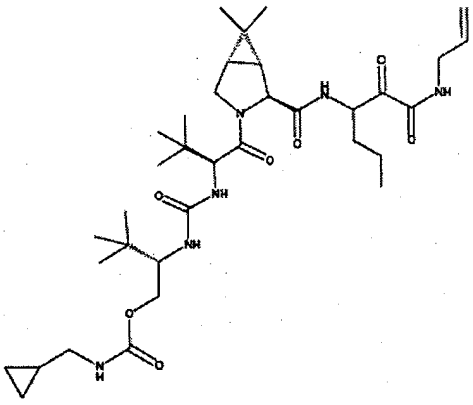


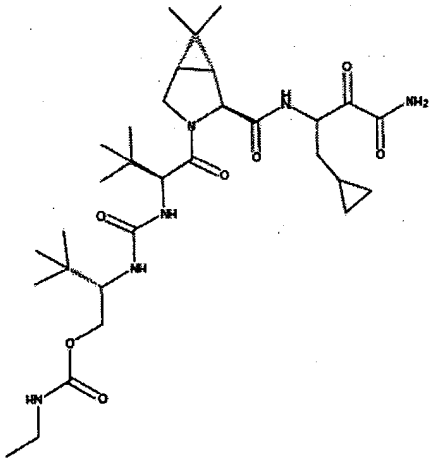


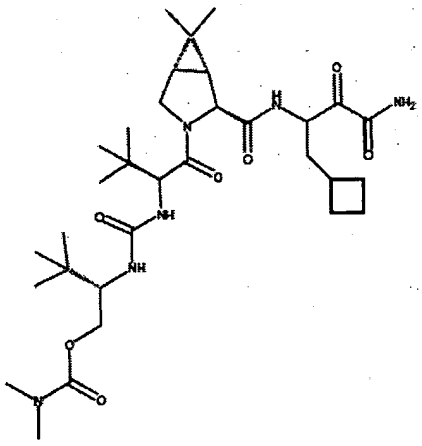


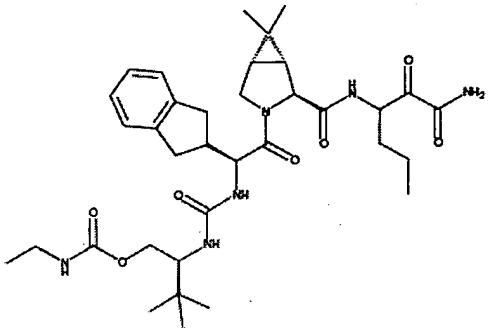


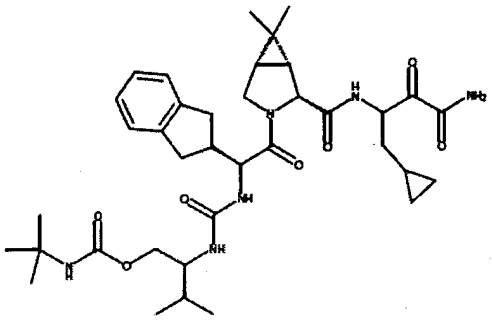


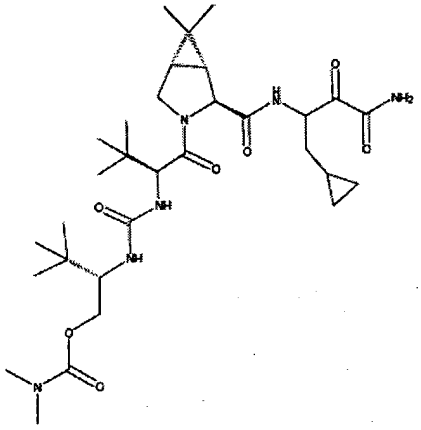


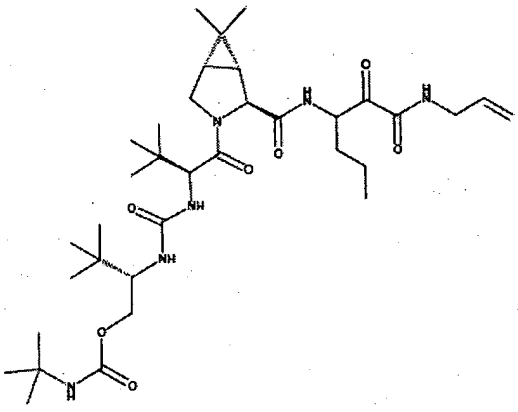


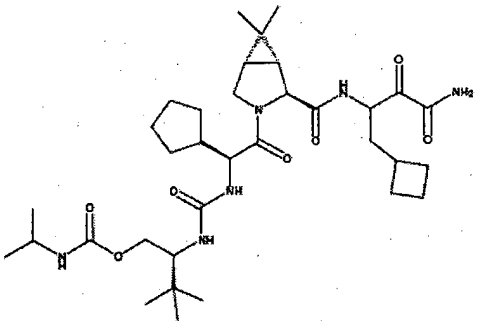


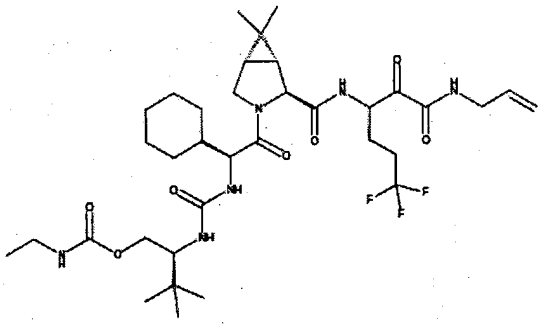


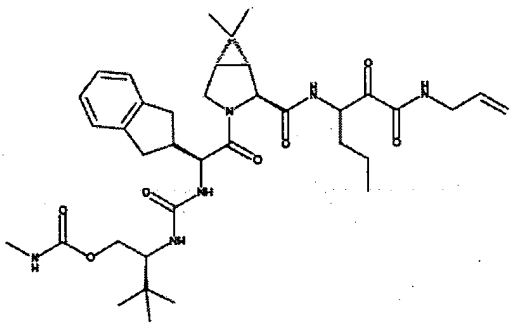


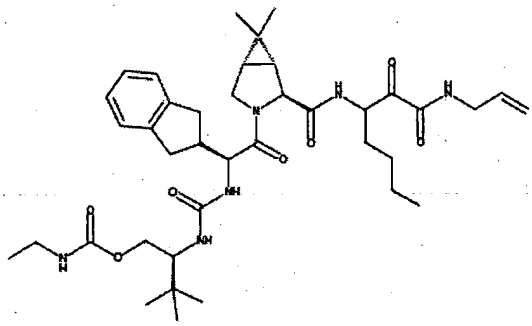


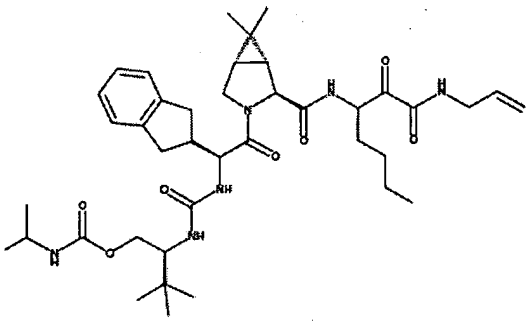


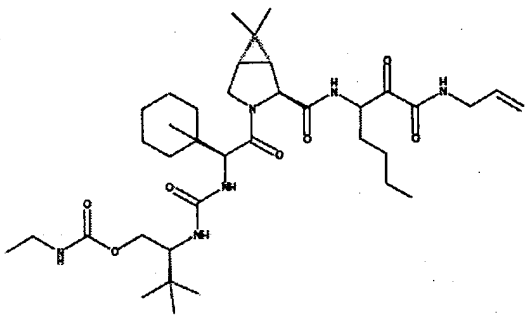


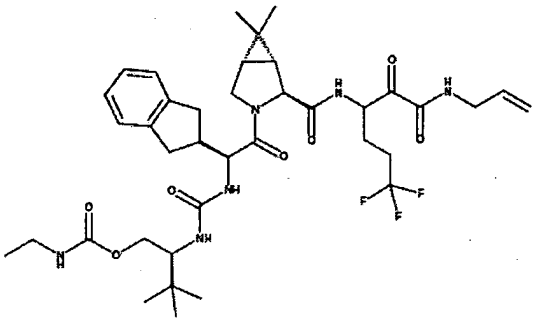


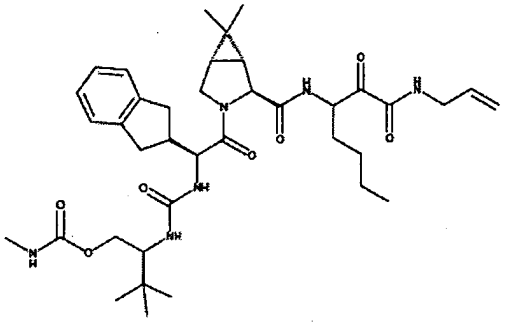


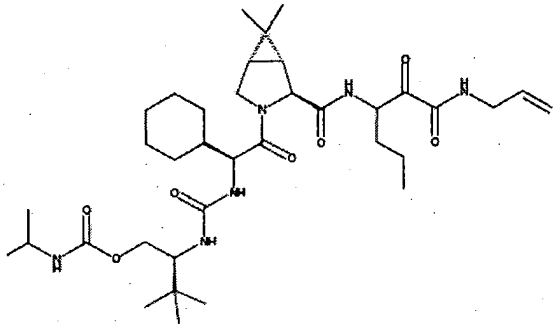


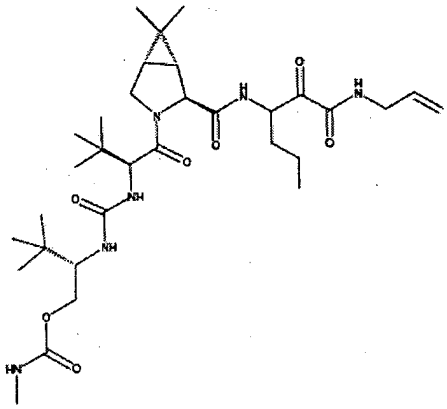


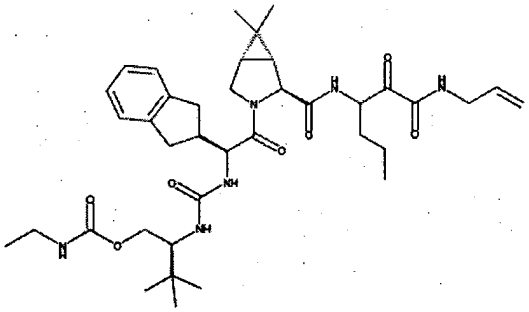


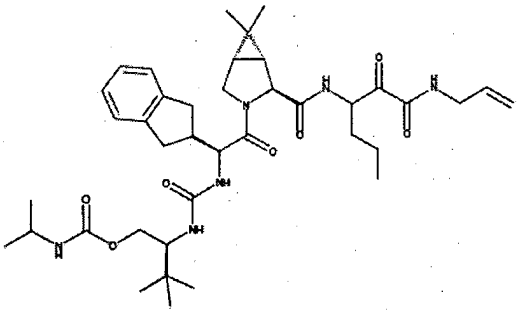


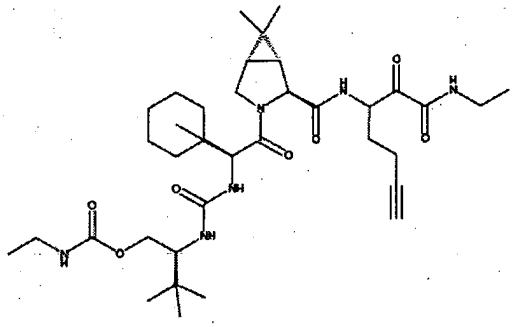


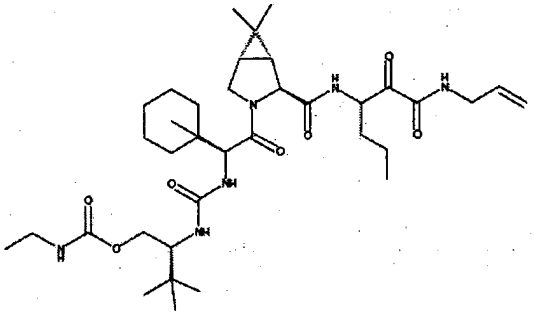


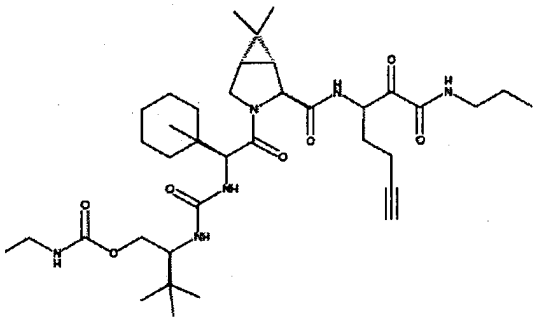


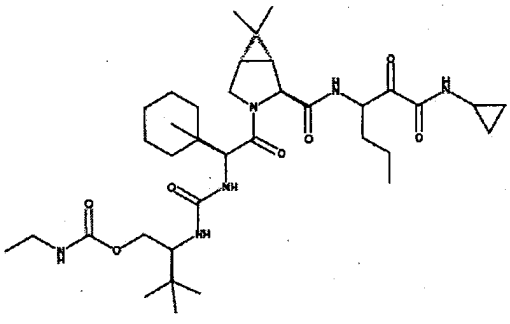


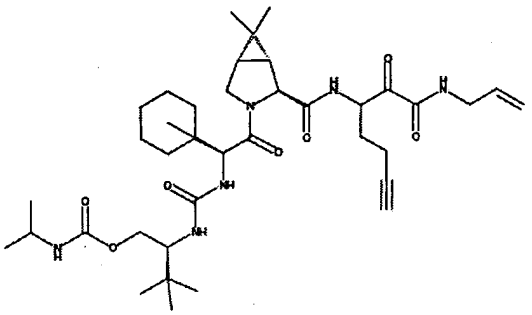


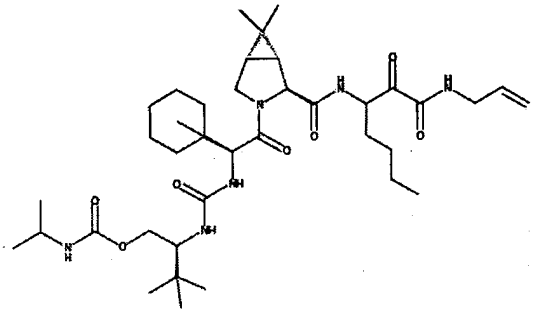


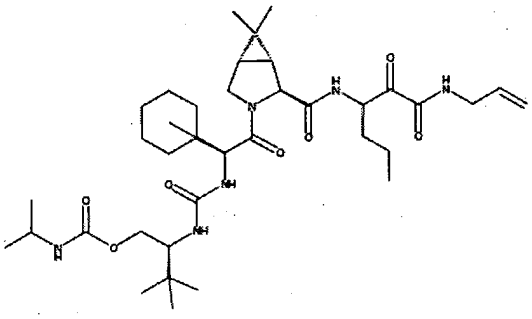


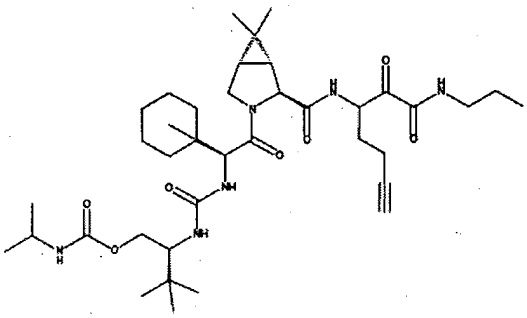


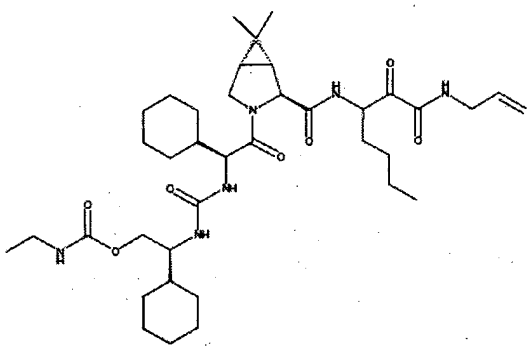


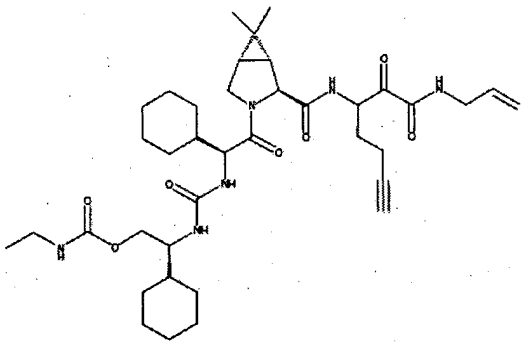


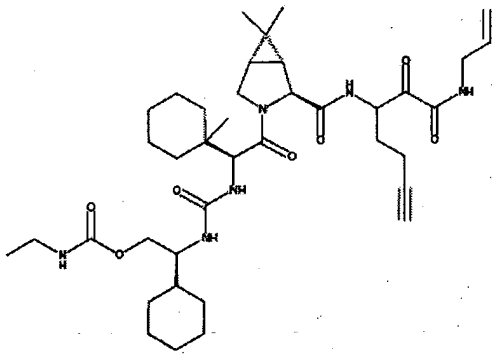


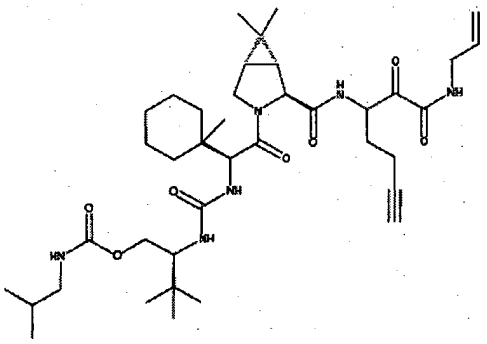


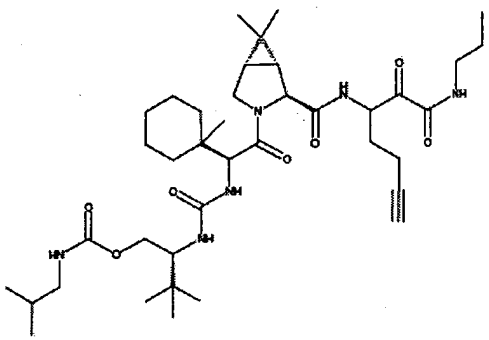


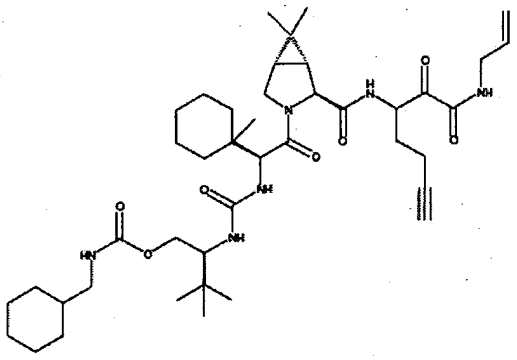


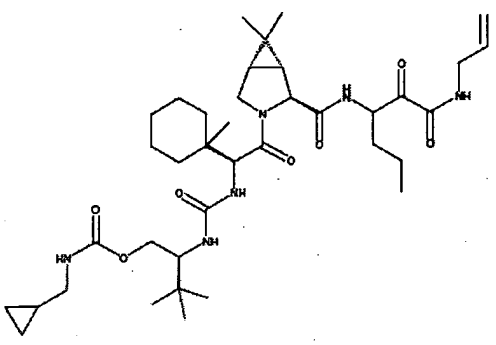
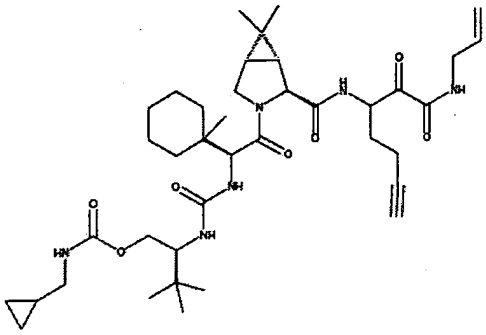
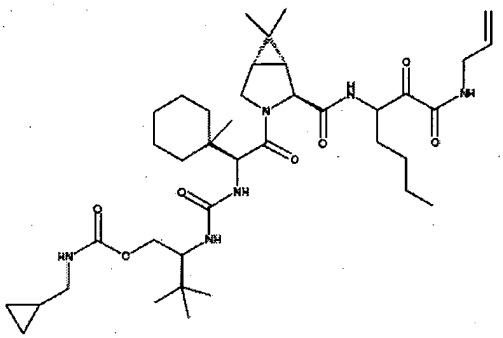
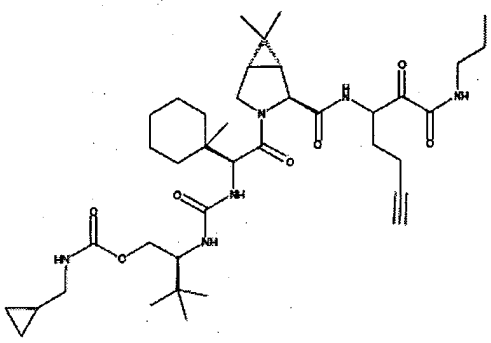
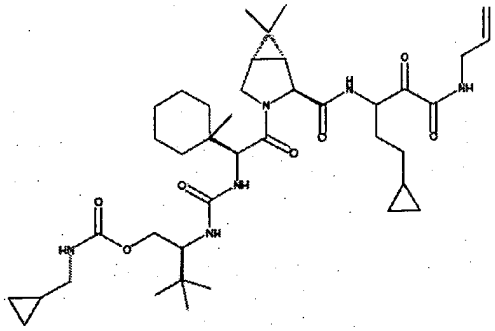
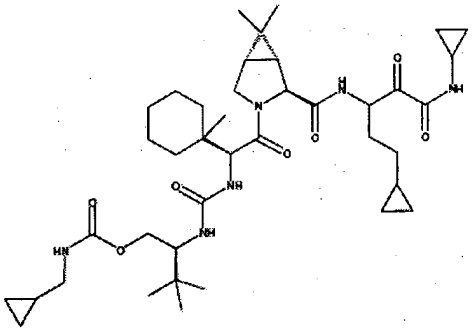








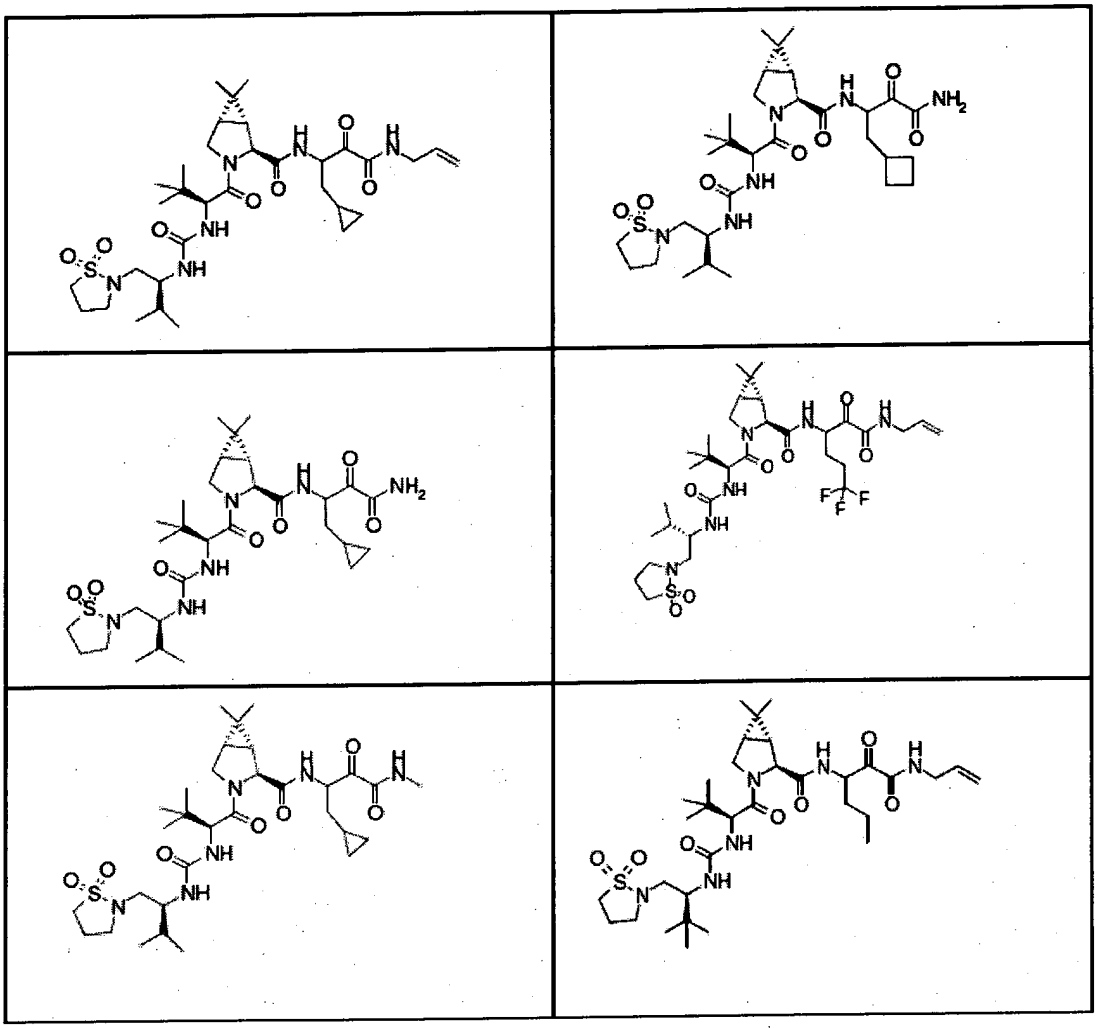


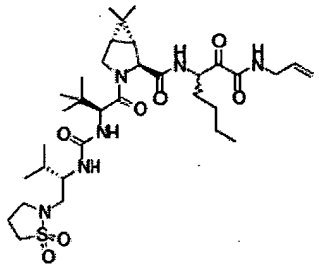
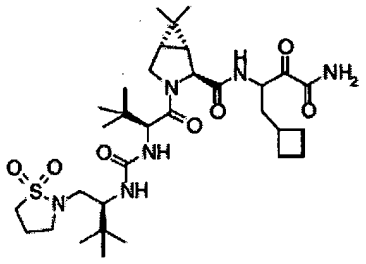
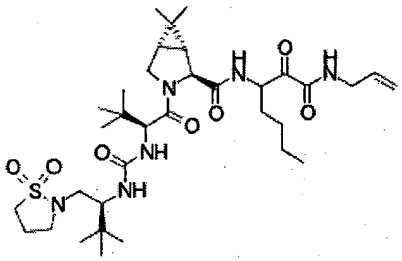
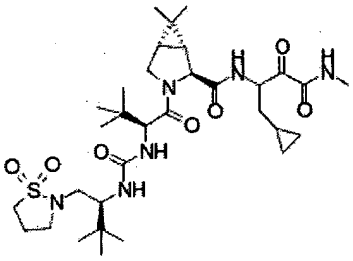
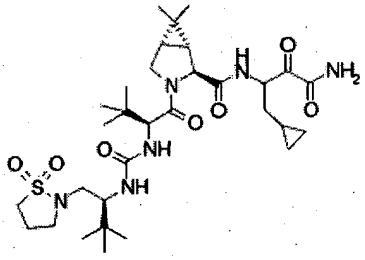
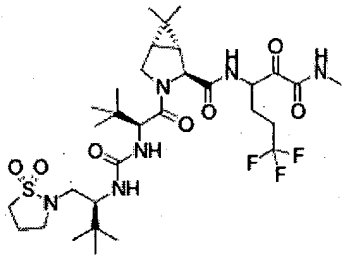
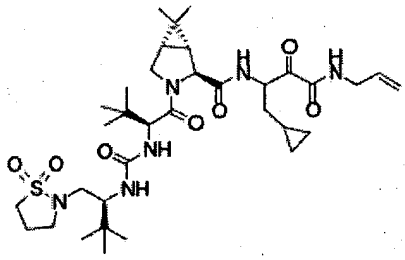
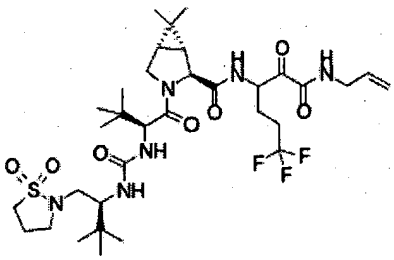







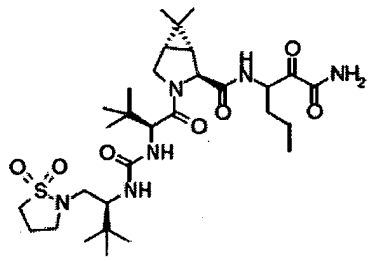
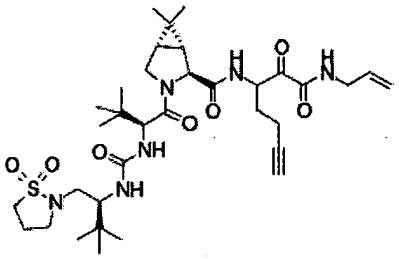
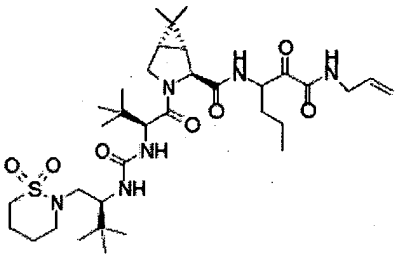
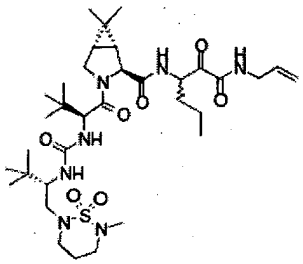
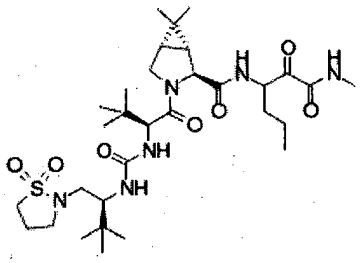
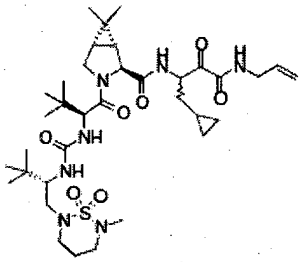
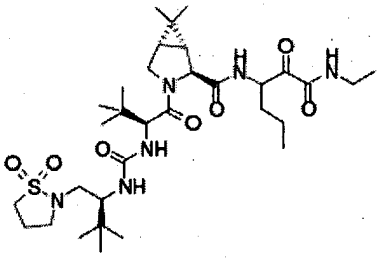
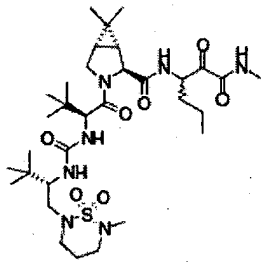
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

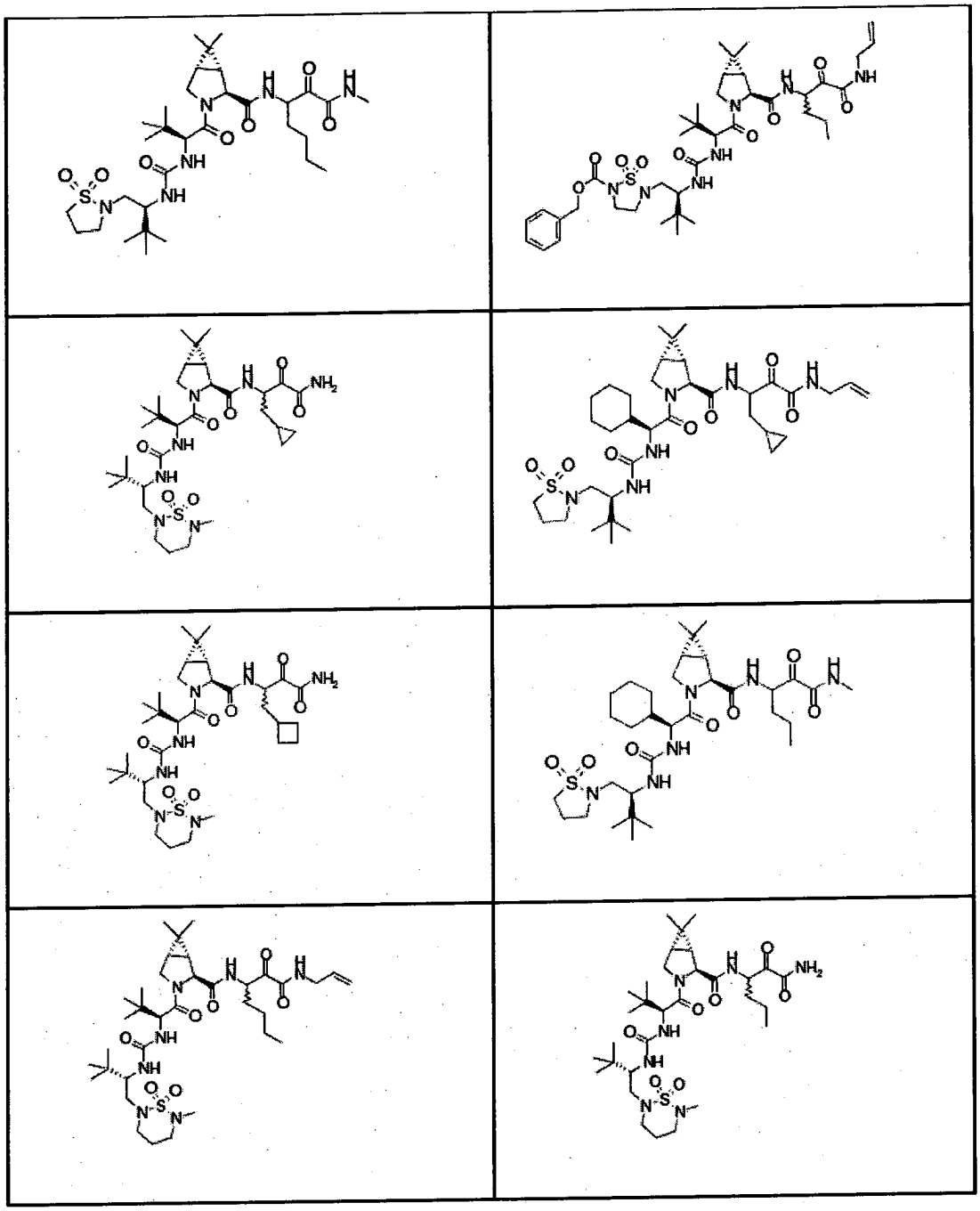
Compostos de fórmula XIII são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.647 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido mencionado posteriormente.

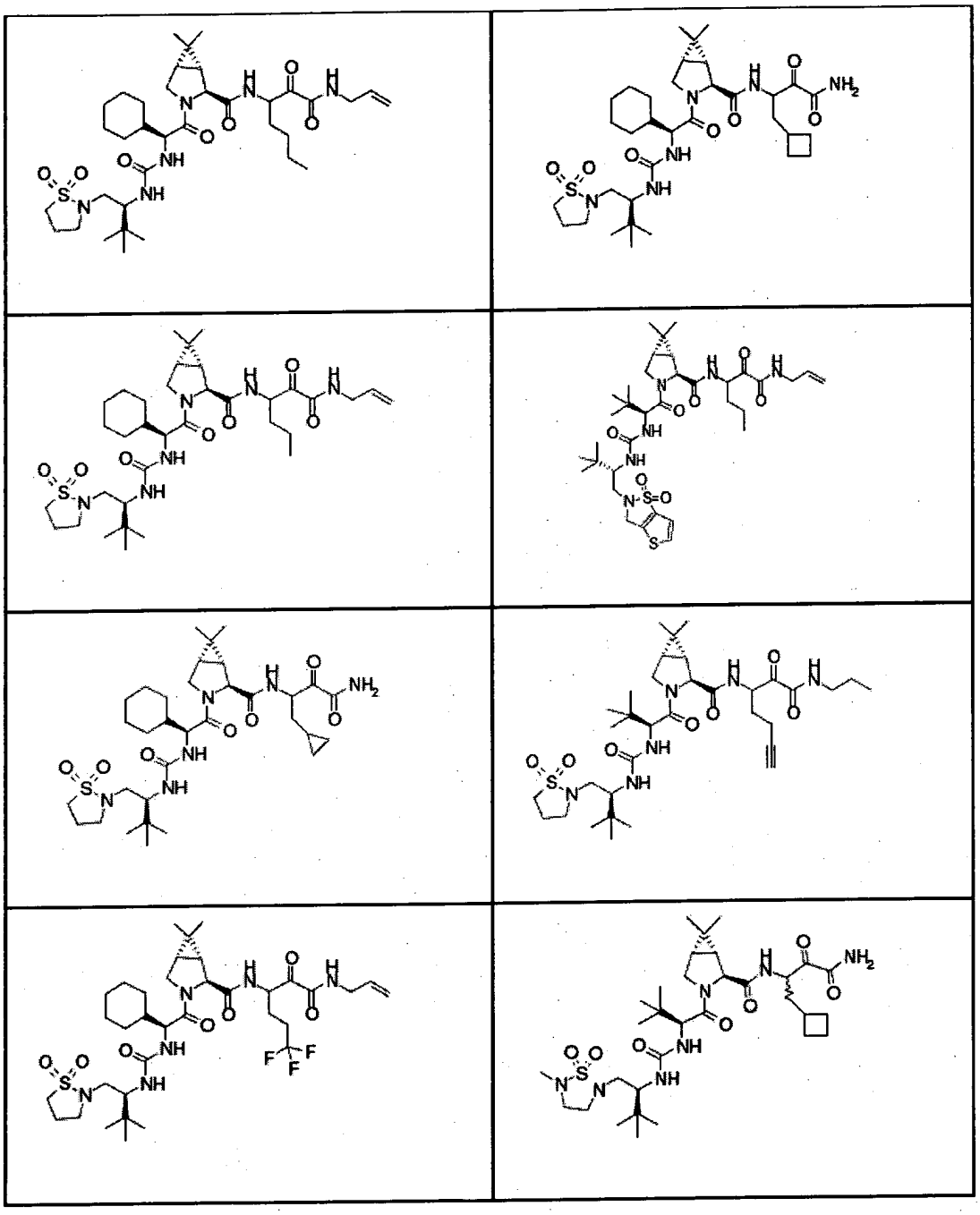
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/065.647 são:

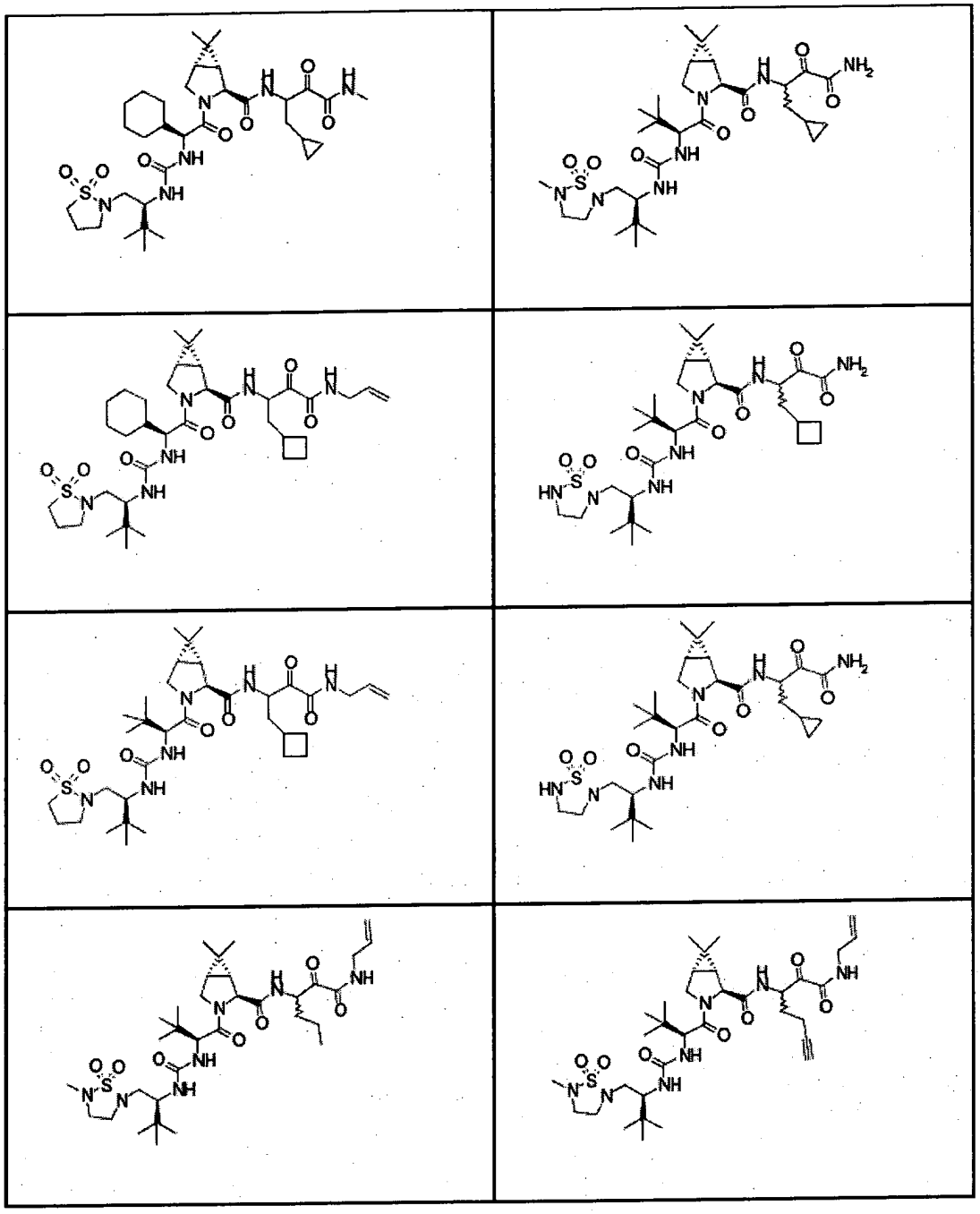


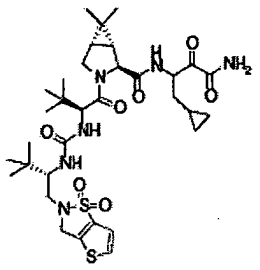
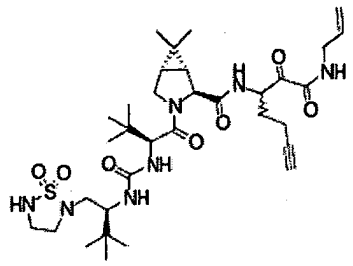
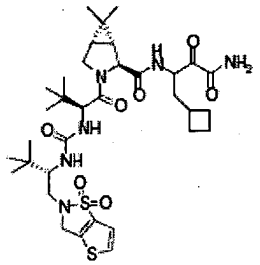
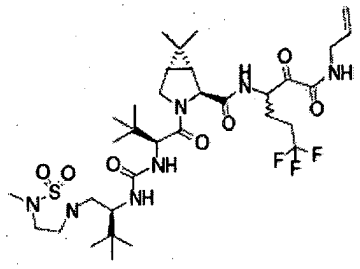
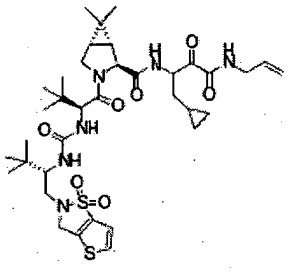
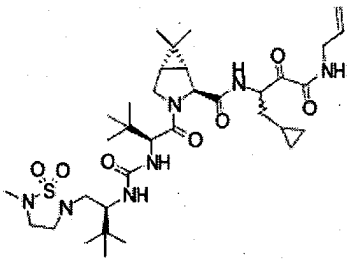
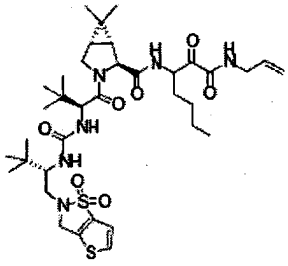
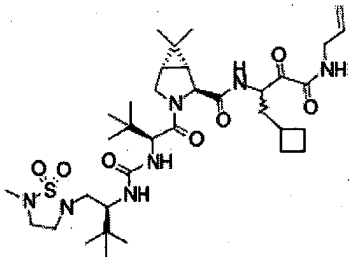
	
	
	
	

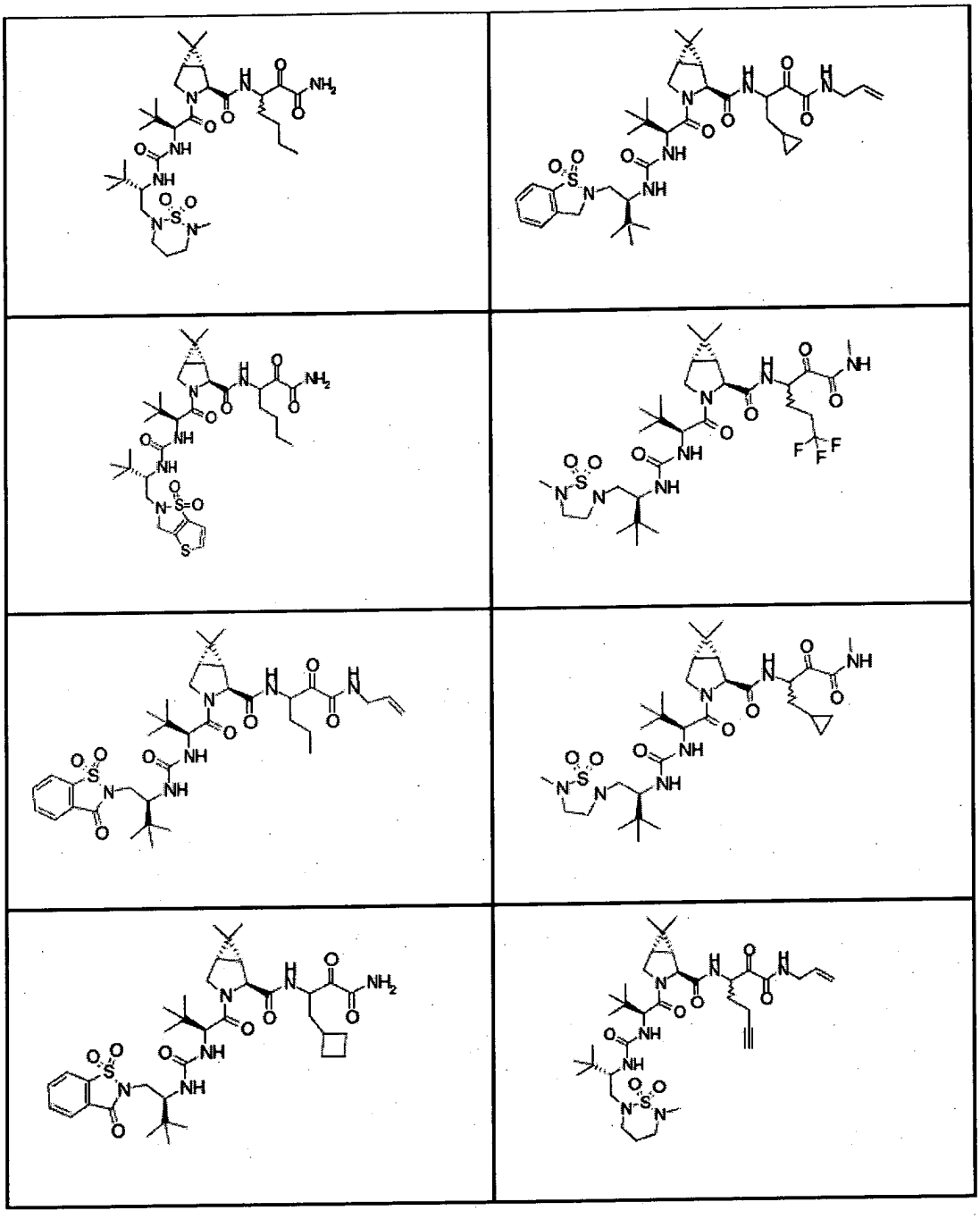
	
	
	
	

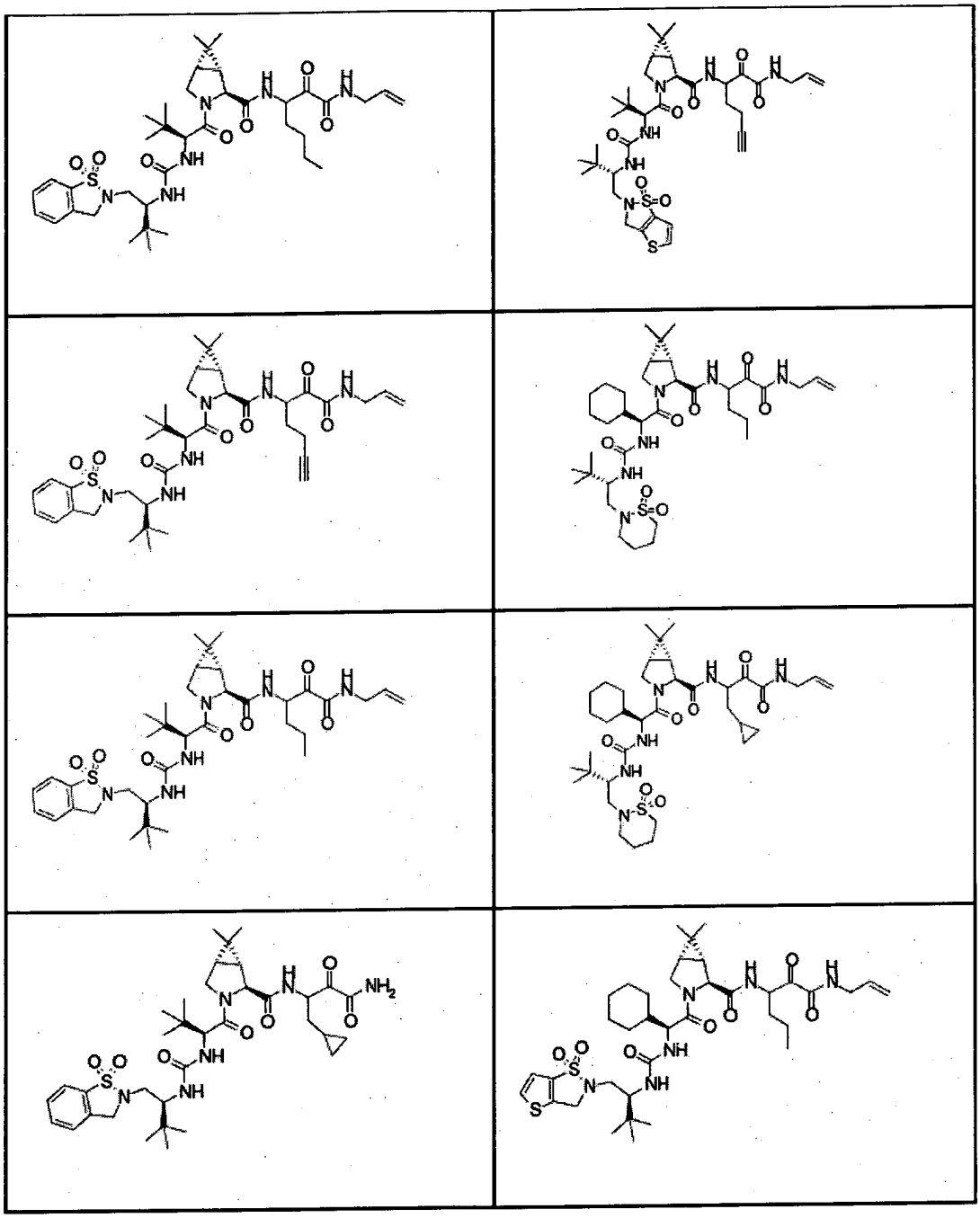


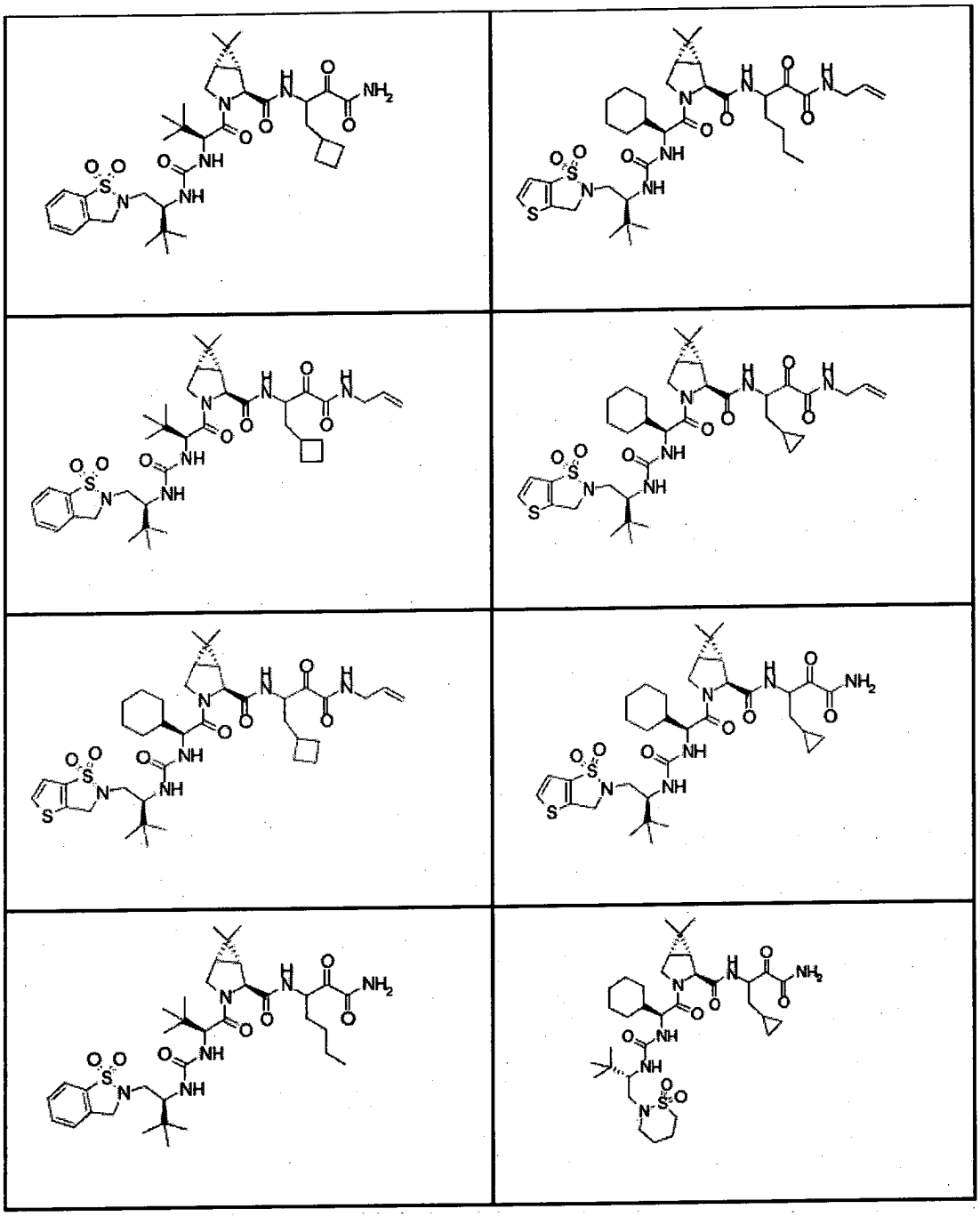


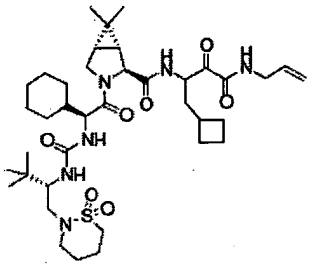
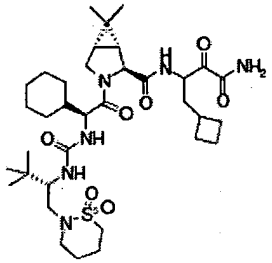
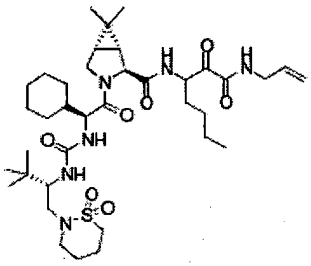
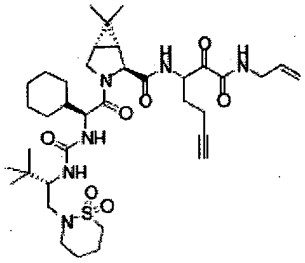
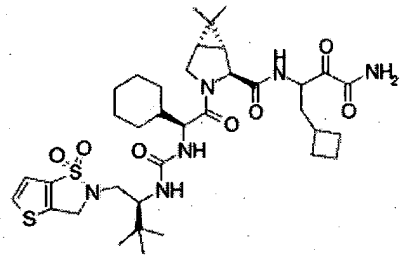
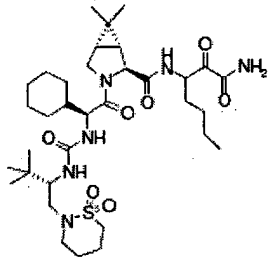
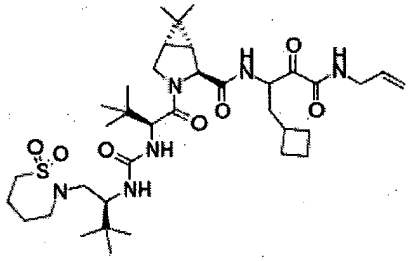
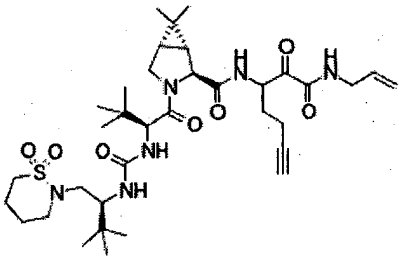


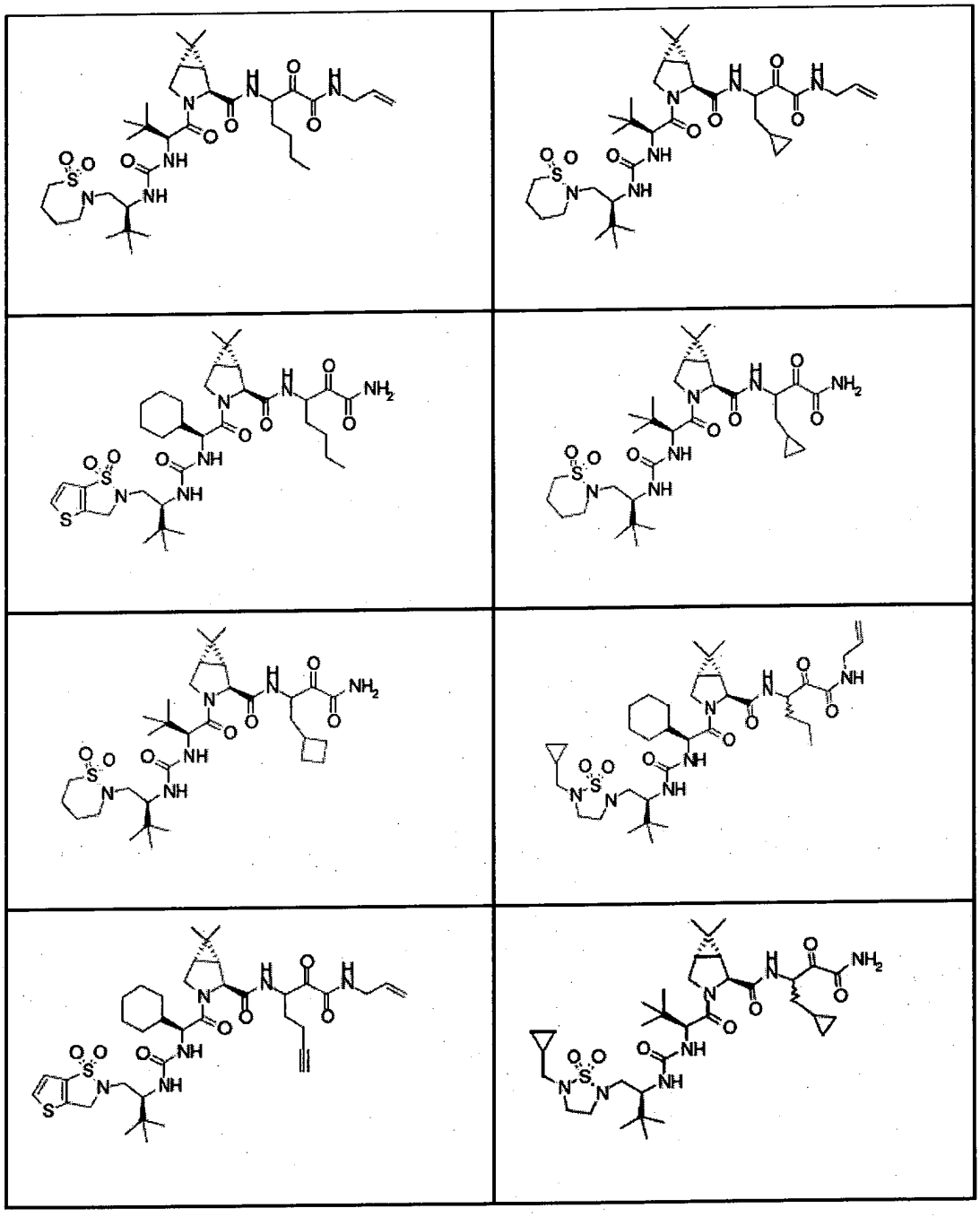
	
	
	
	

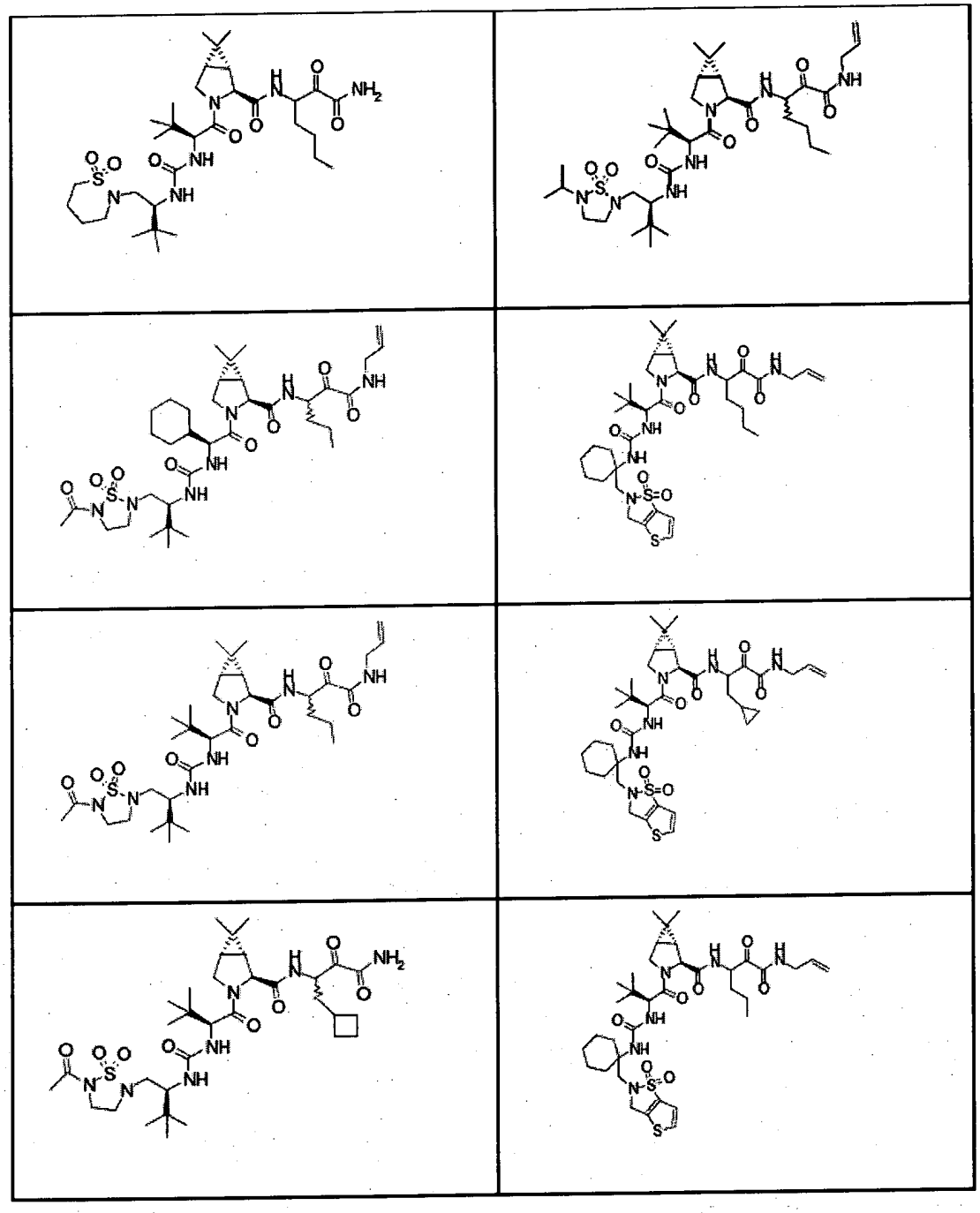


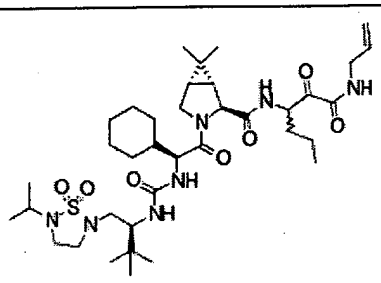
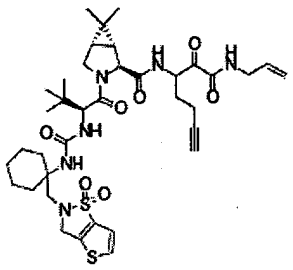
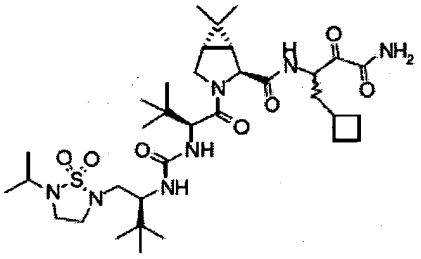
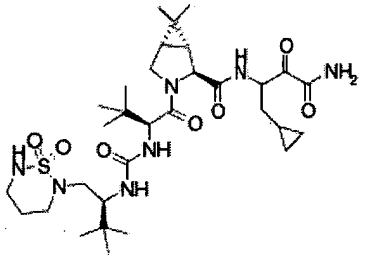
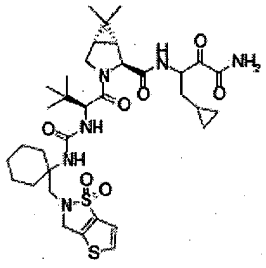
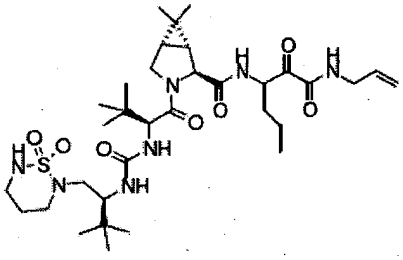
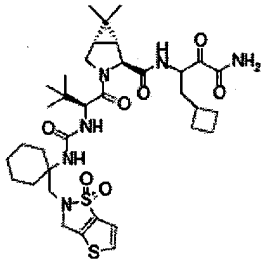
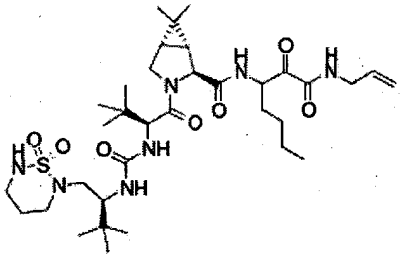


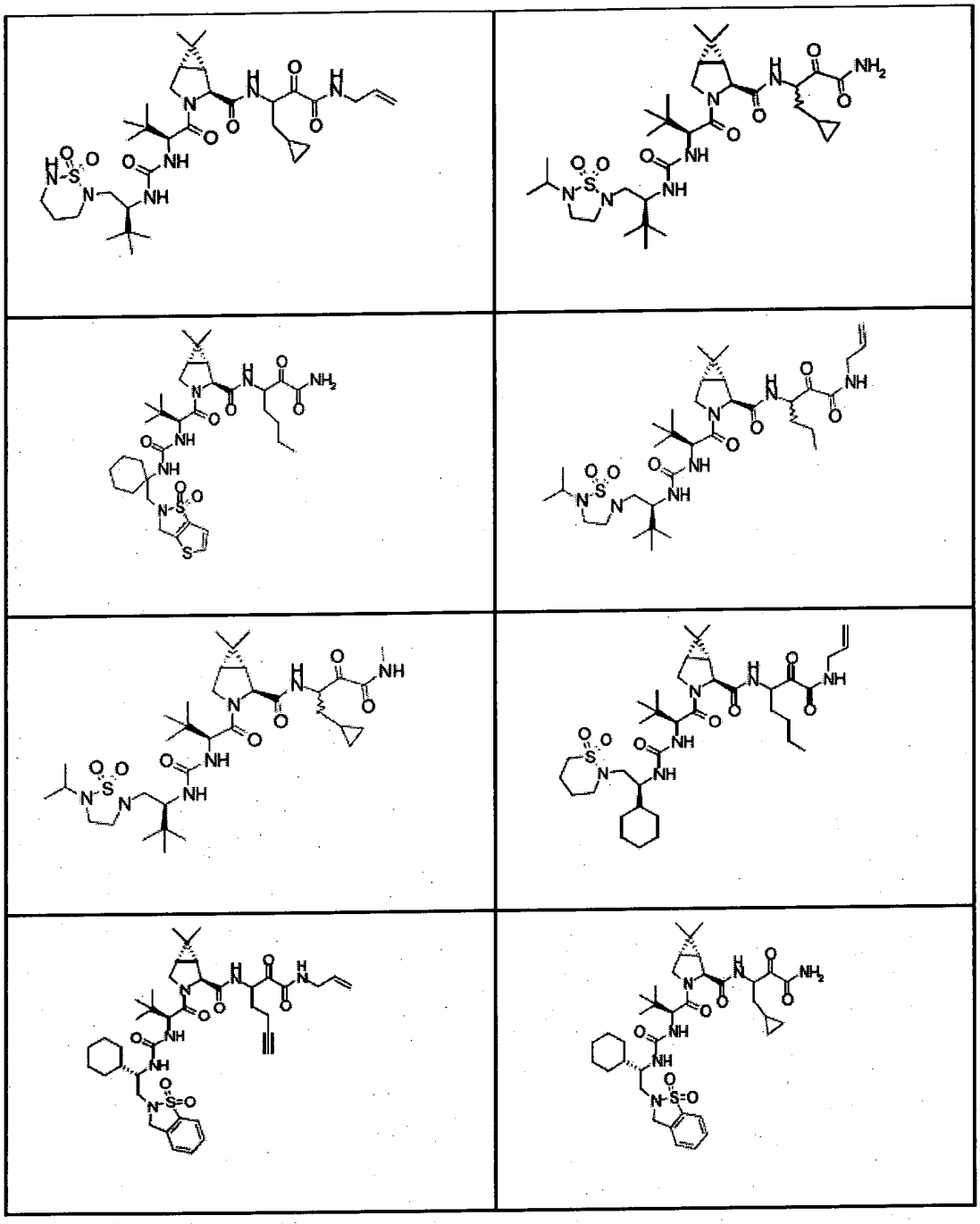


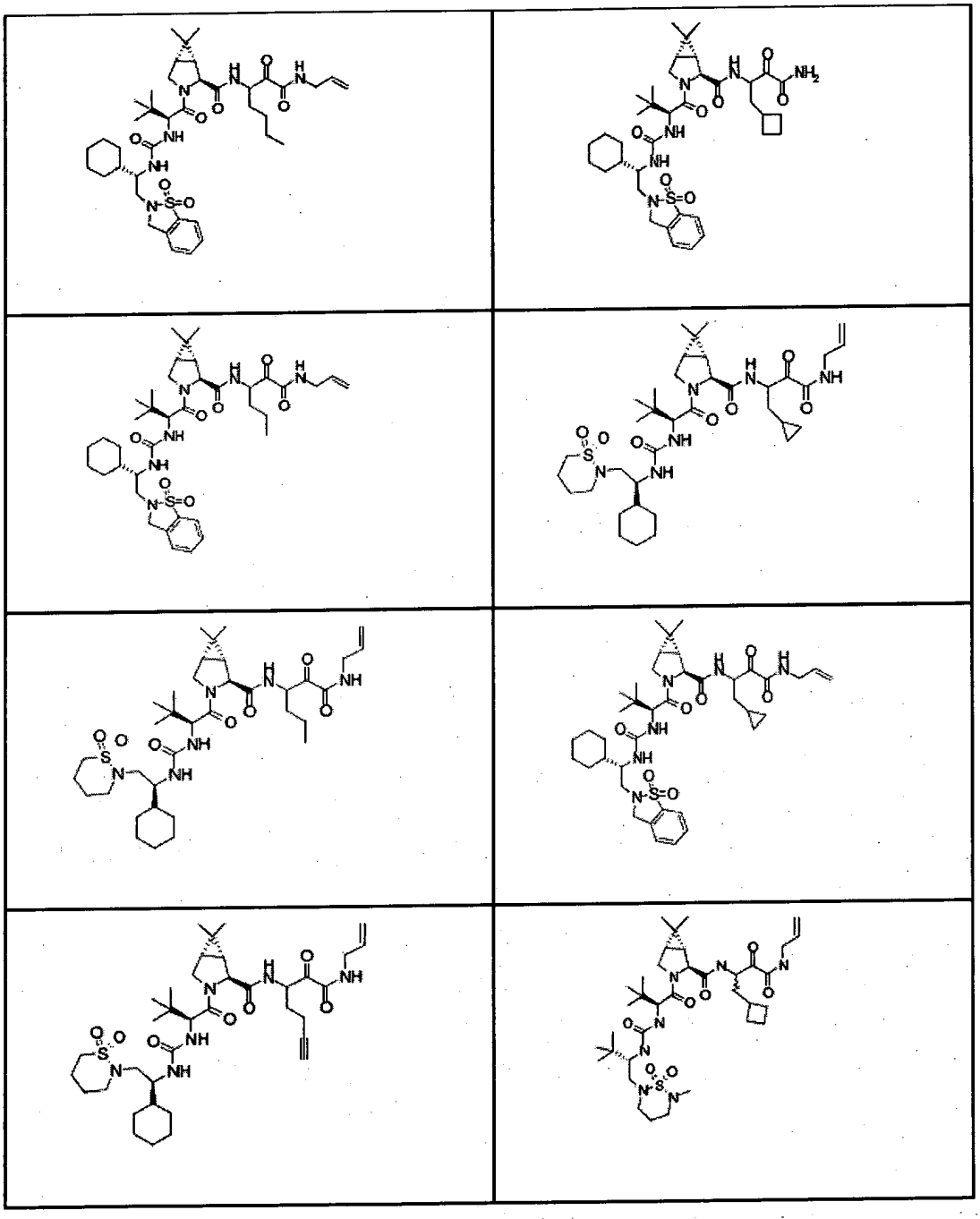
	
	
	
	

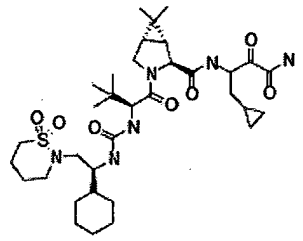
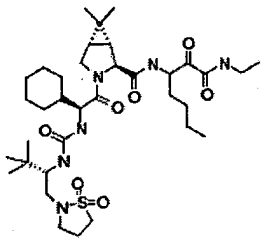
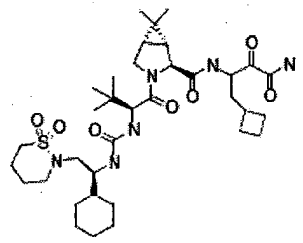
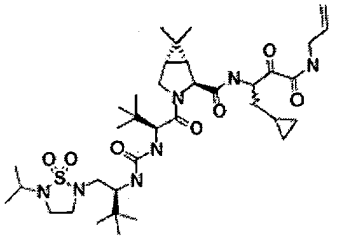
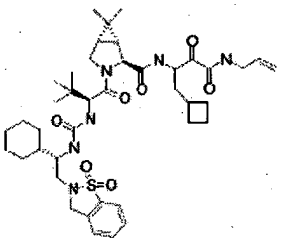
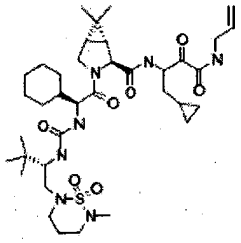
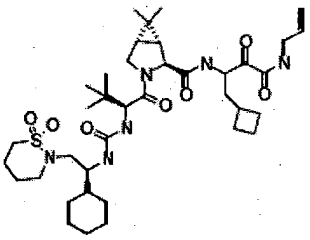
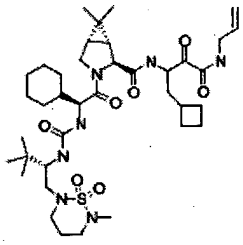
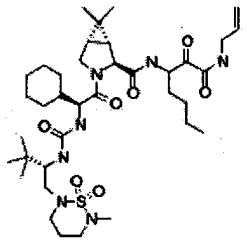
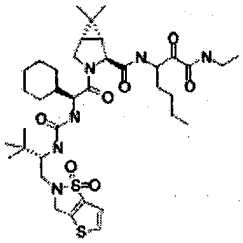


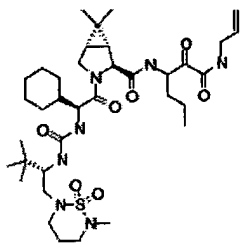
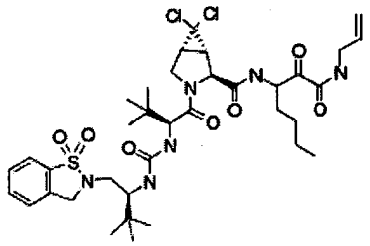
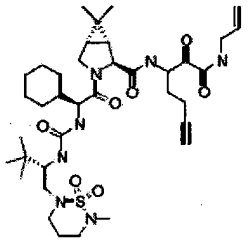
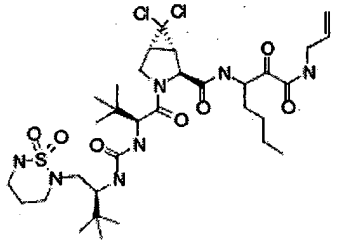
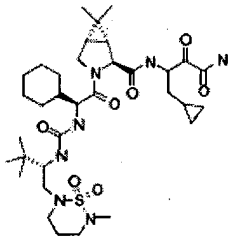
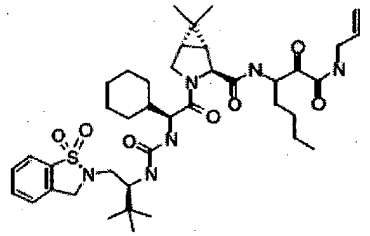
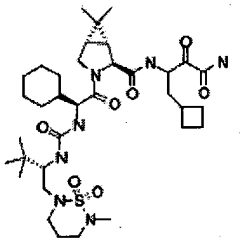
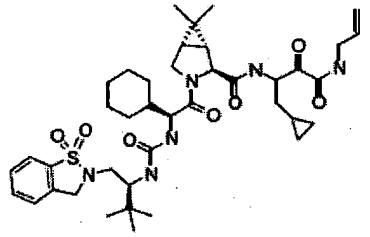
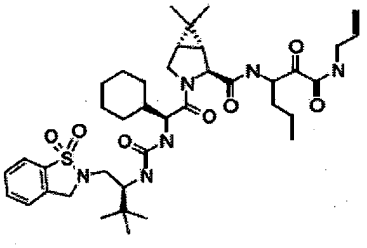
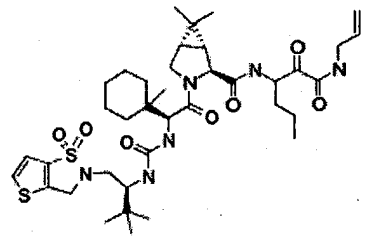


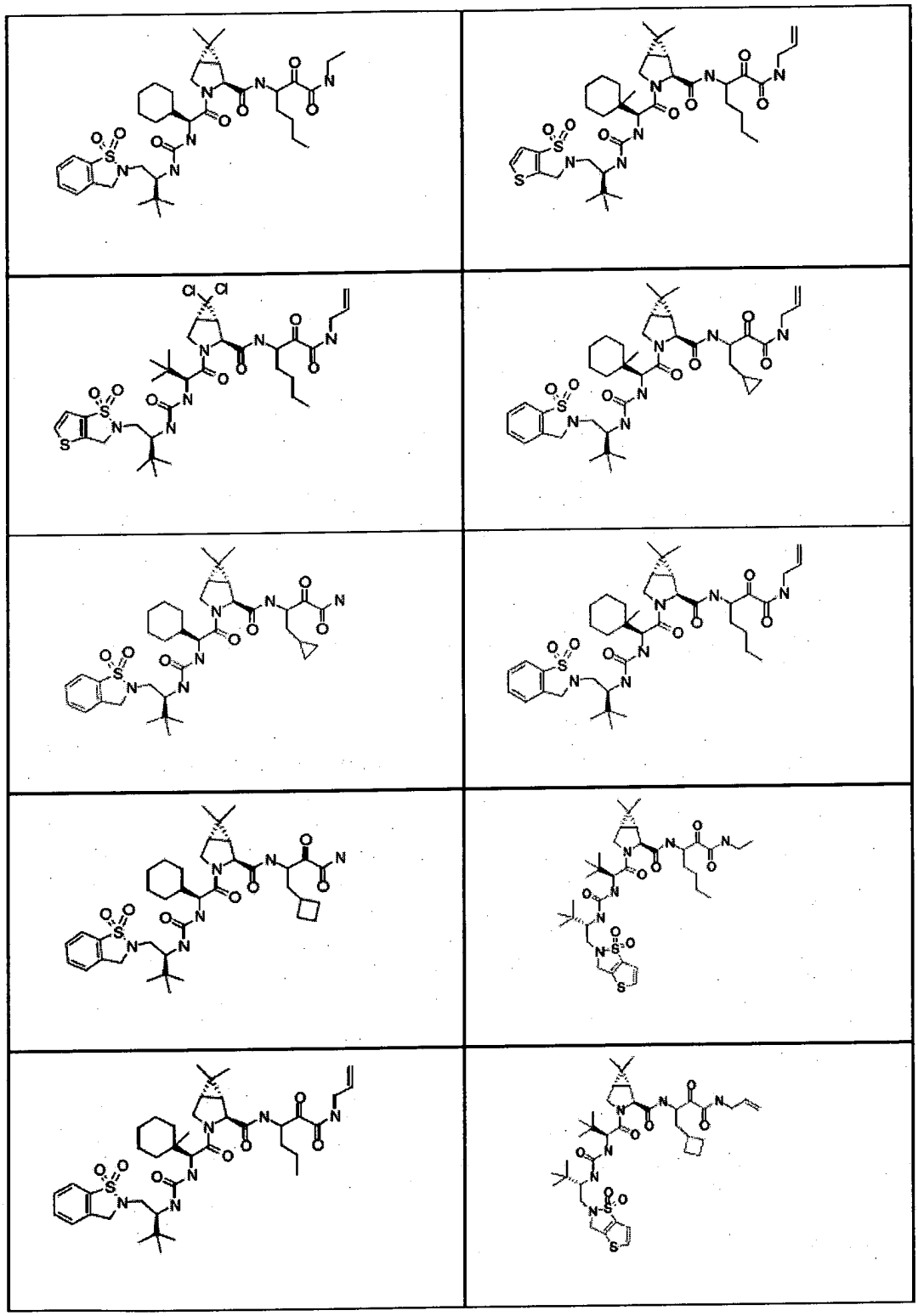
	
	
	
	

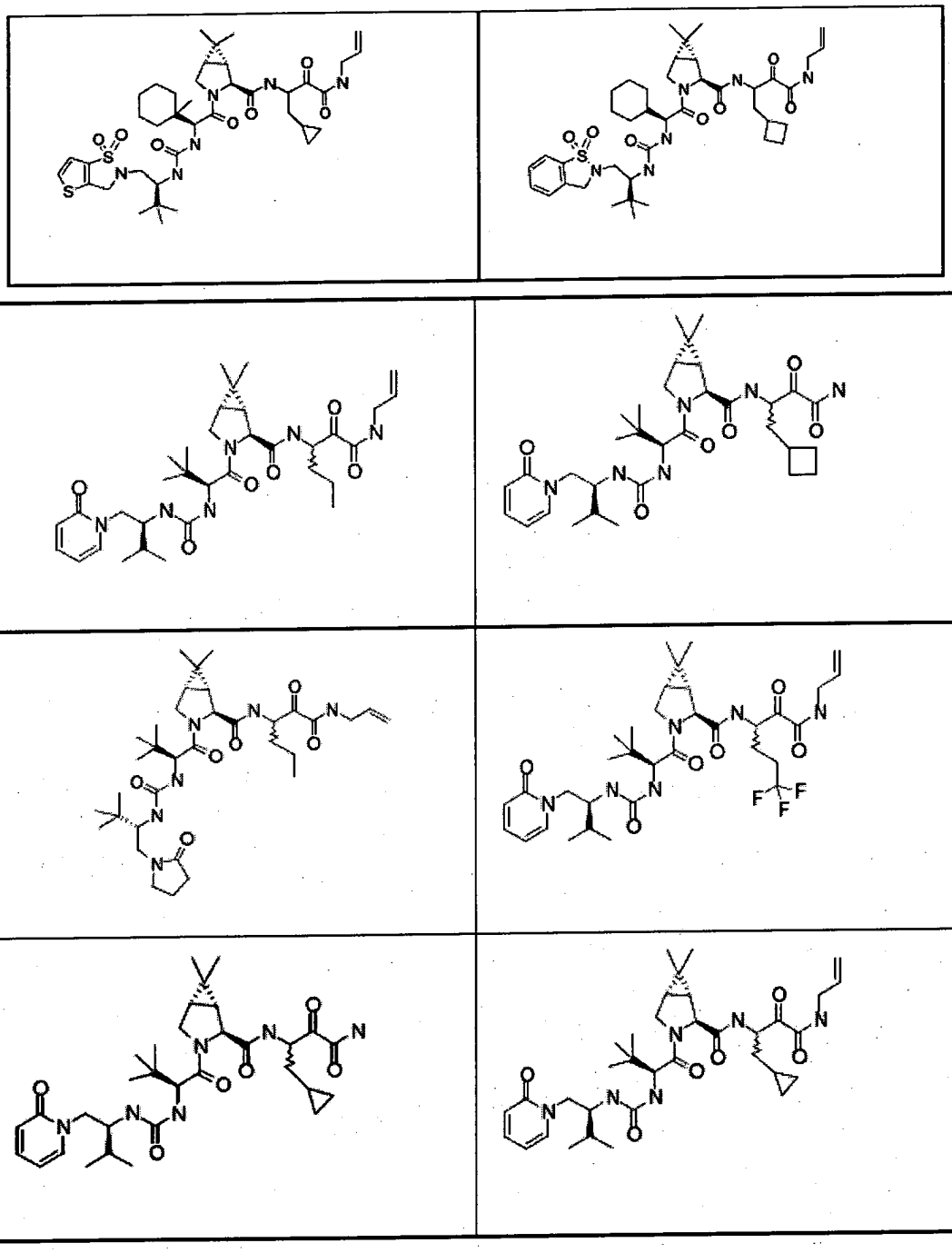


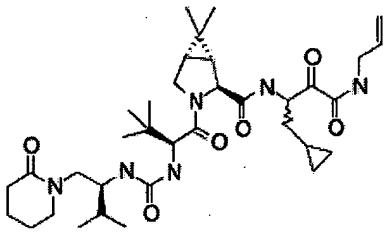
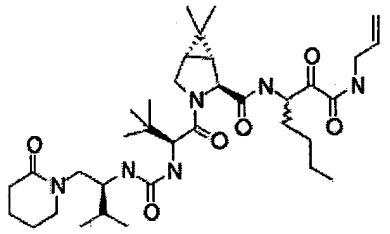
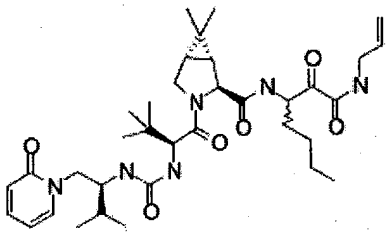
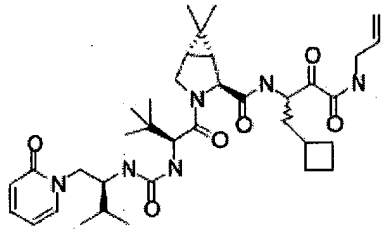
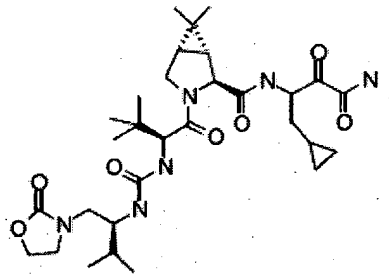
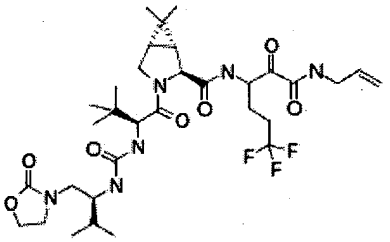
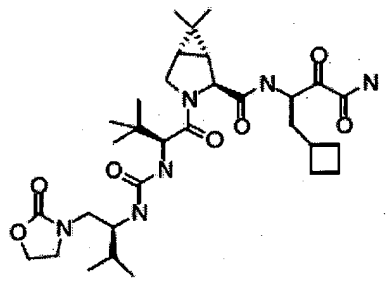
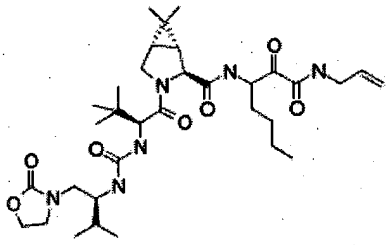


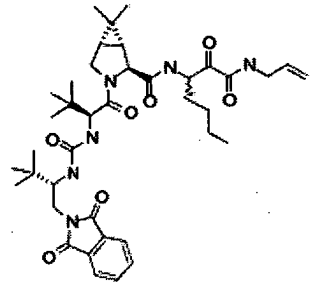
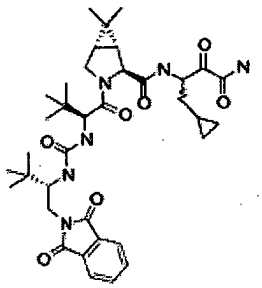
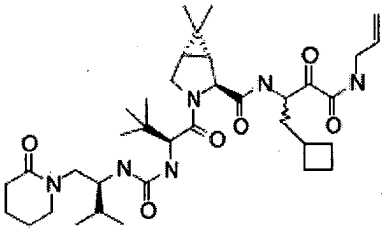
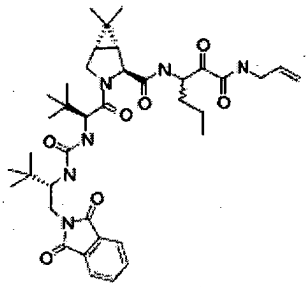
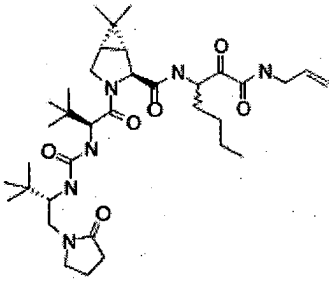
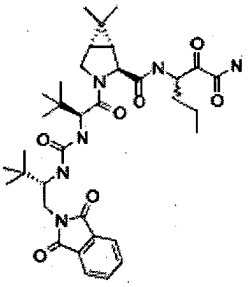
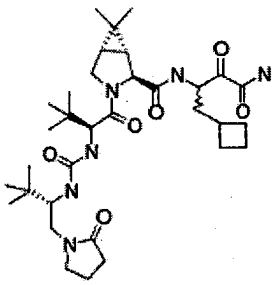
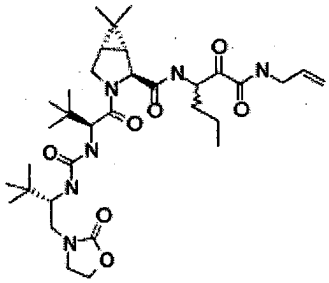
	
	
	
	
	

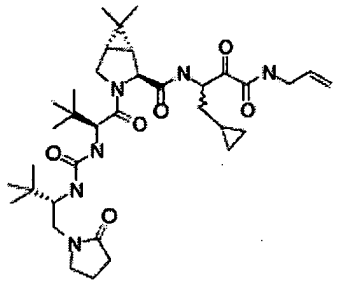
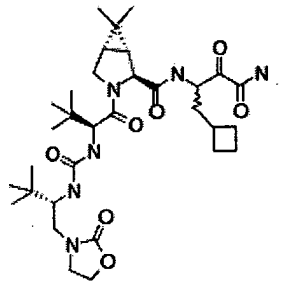
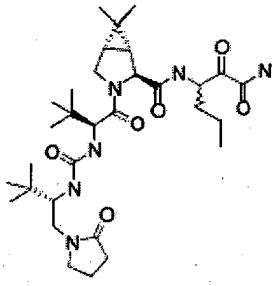
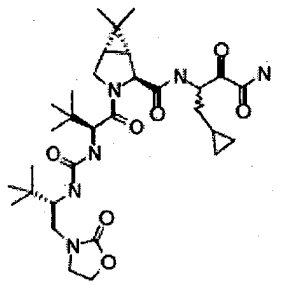
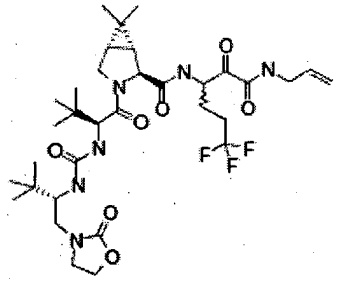
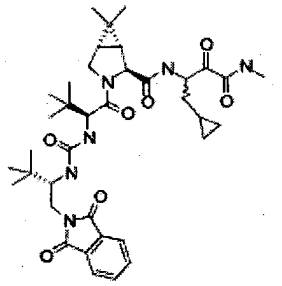
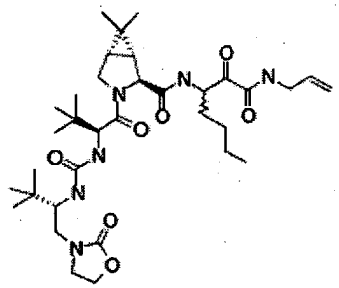
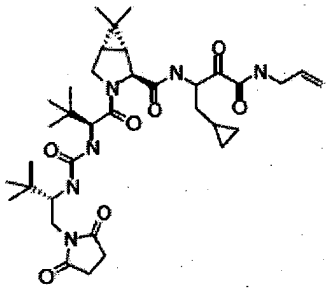
	
	
	
	
	

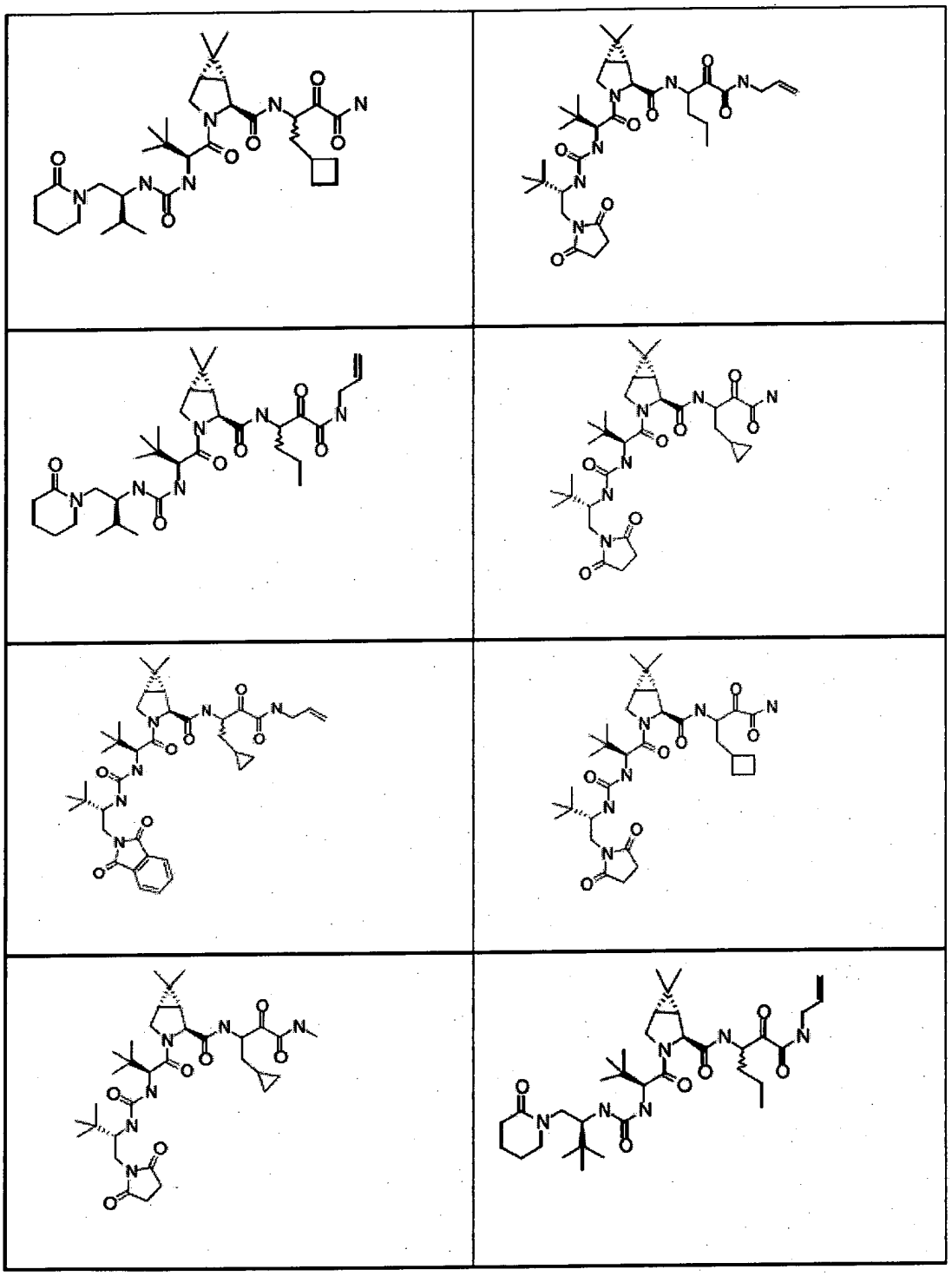


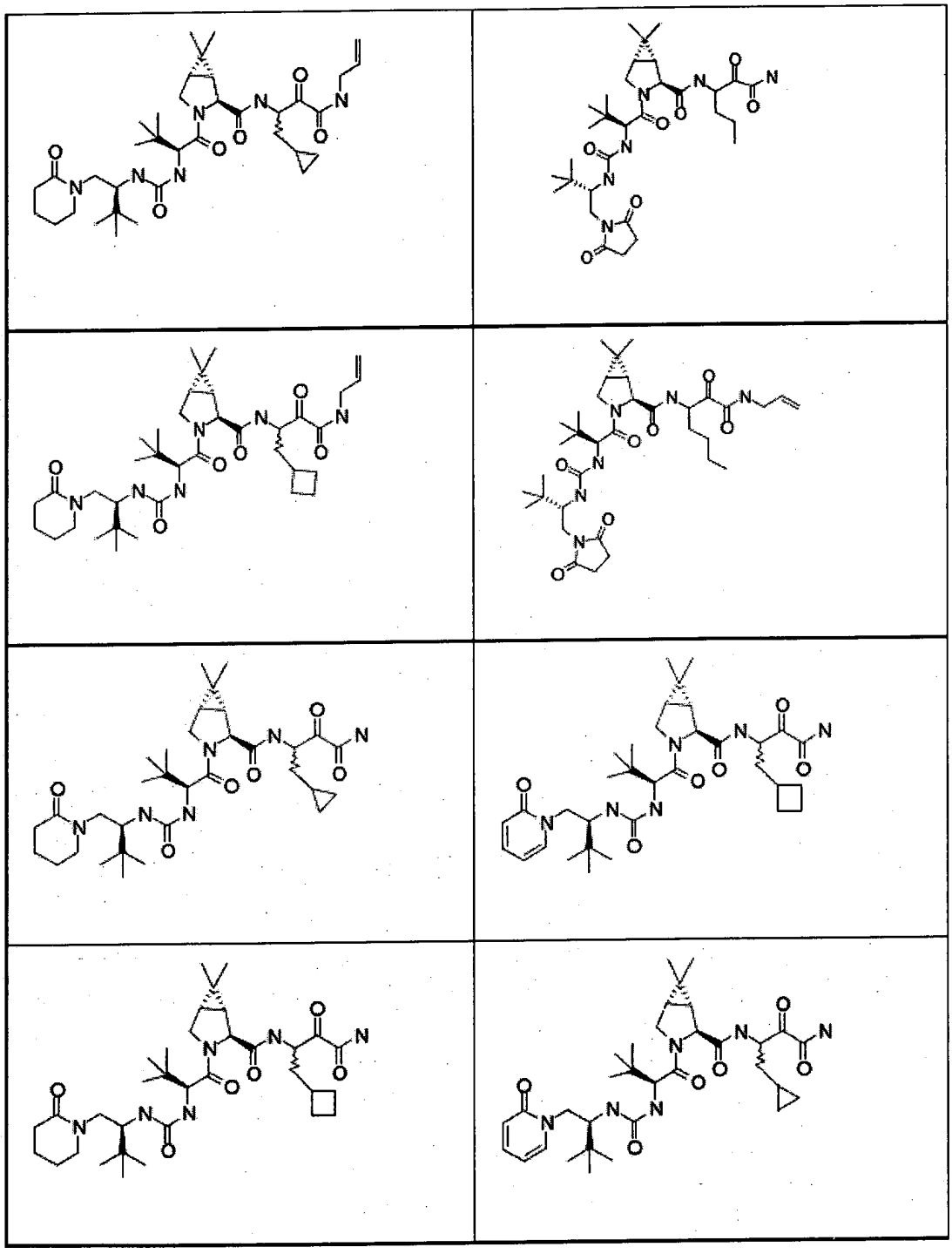


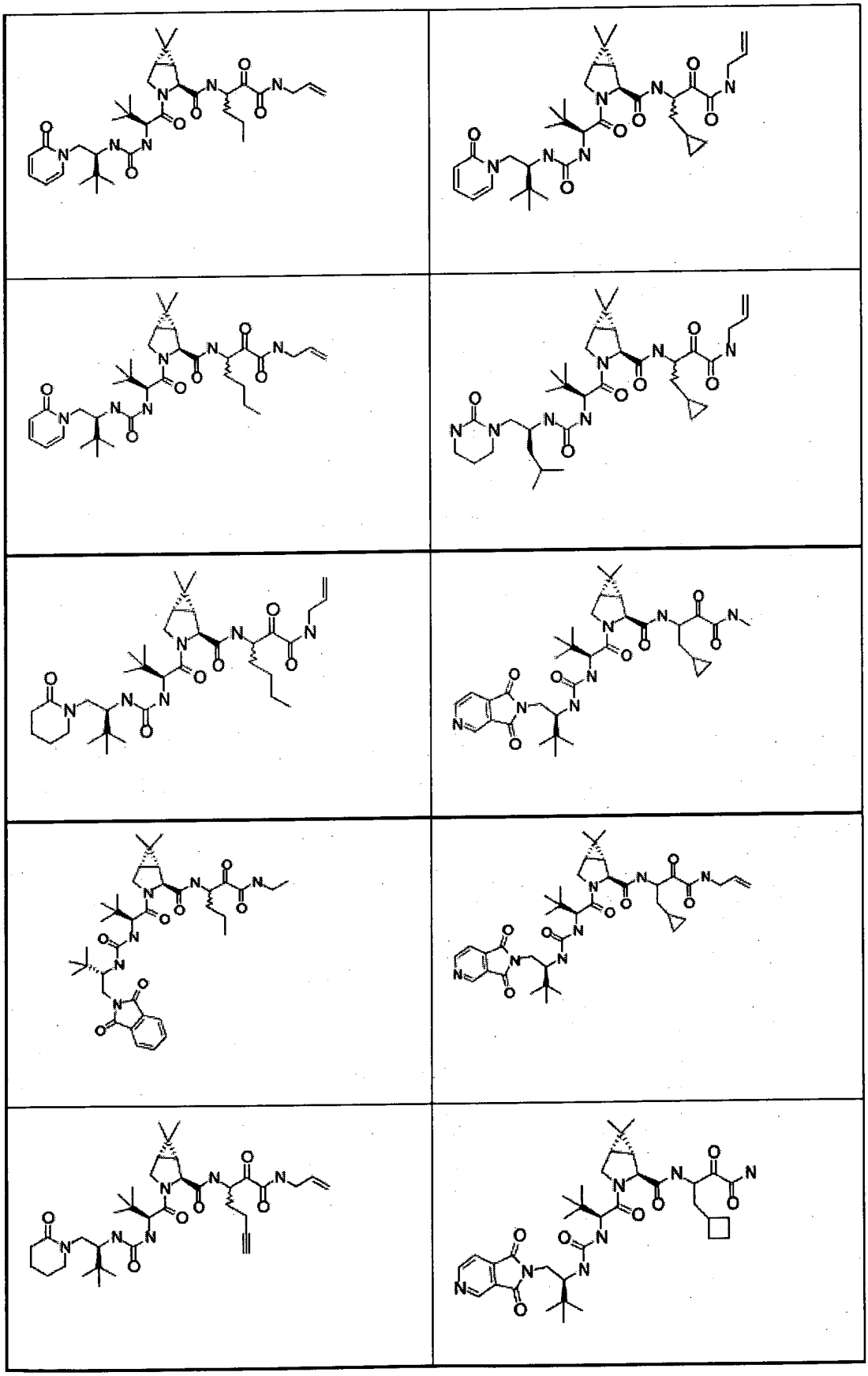
	
	
	
	

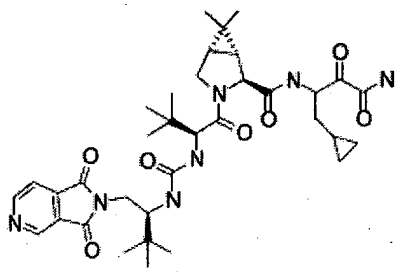
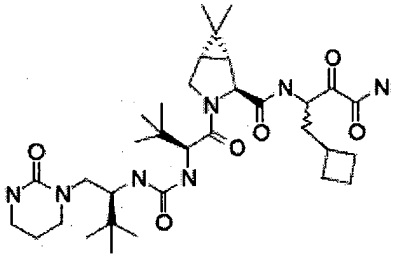
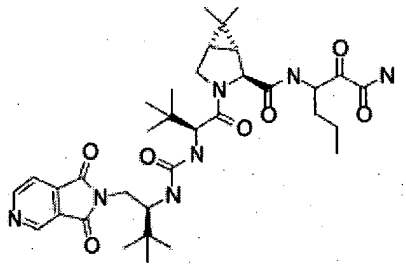
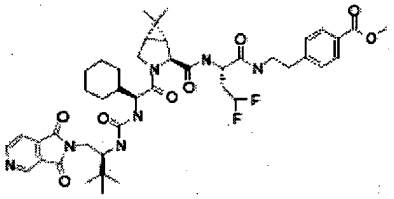
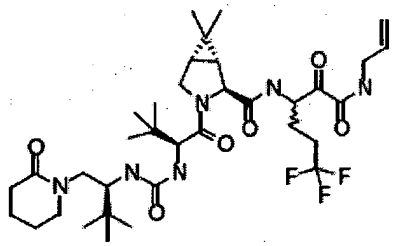
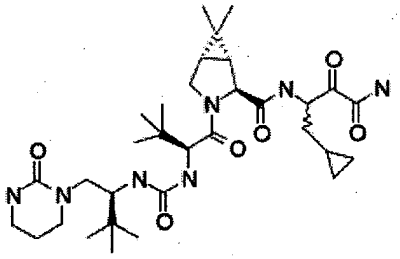
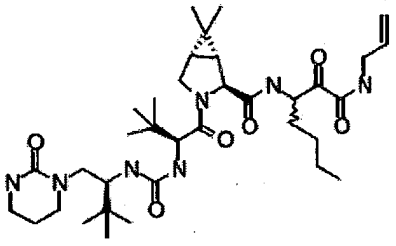
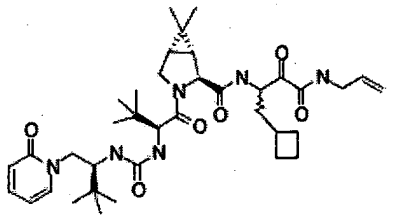
	
	
	
	

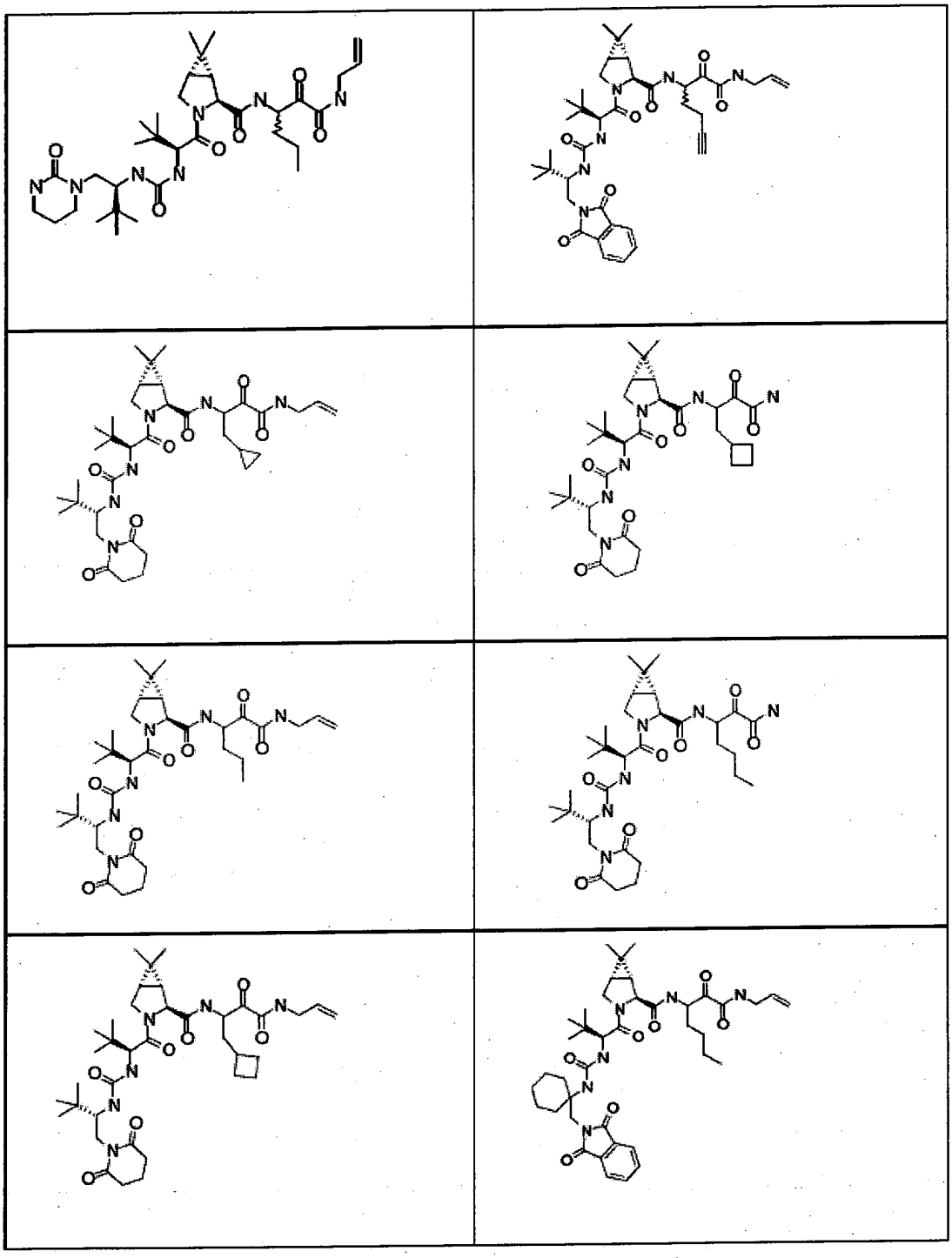
	
	
	
	

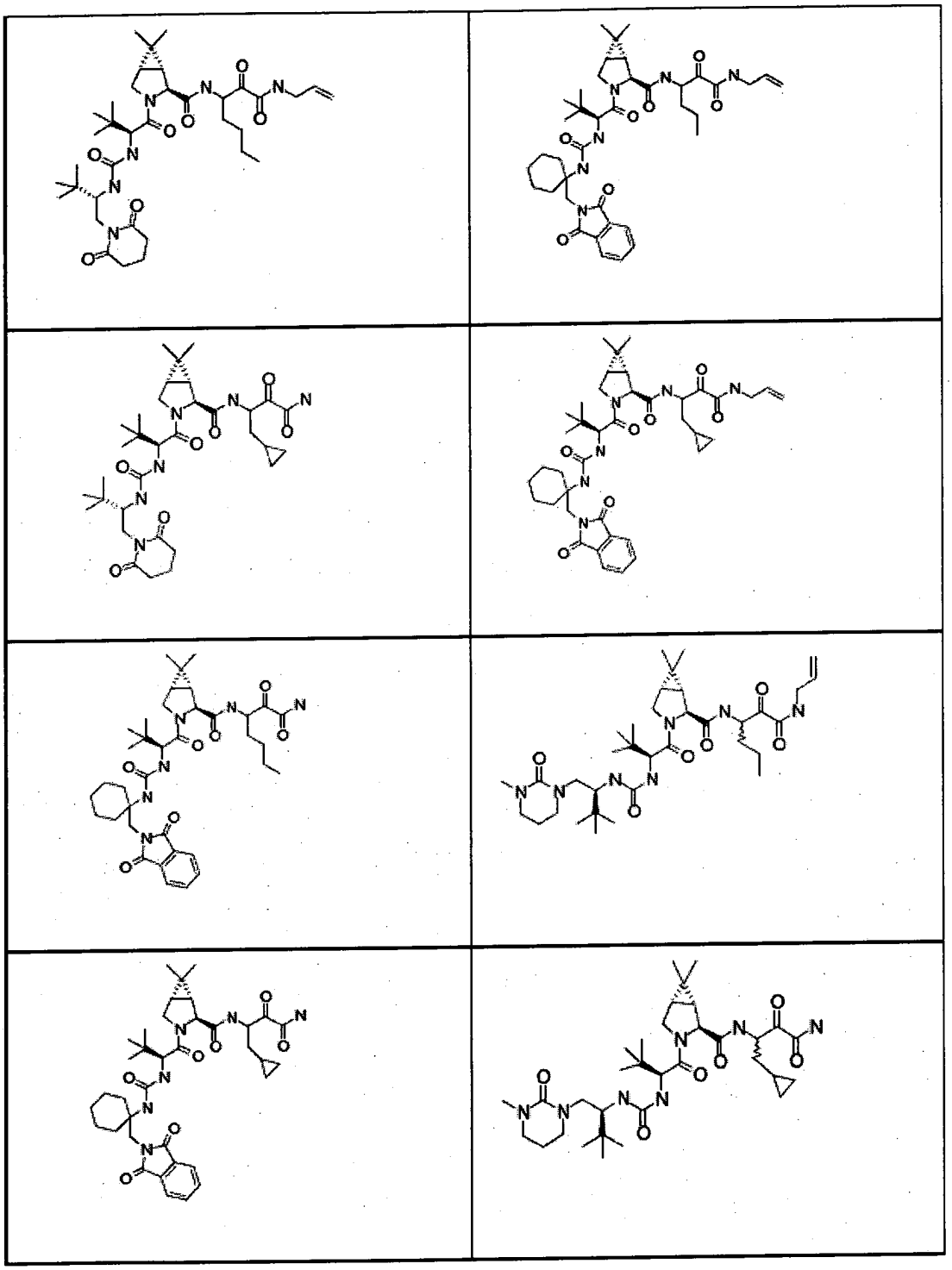


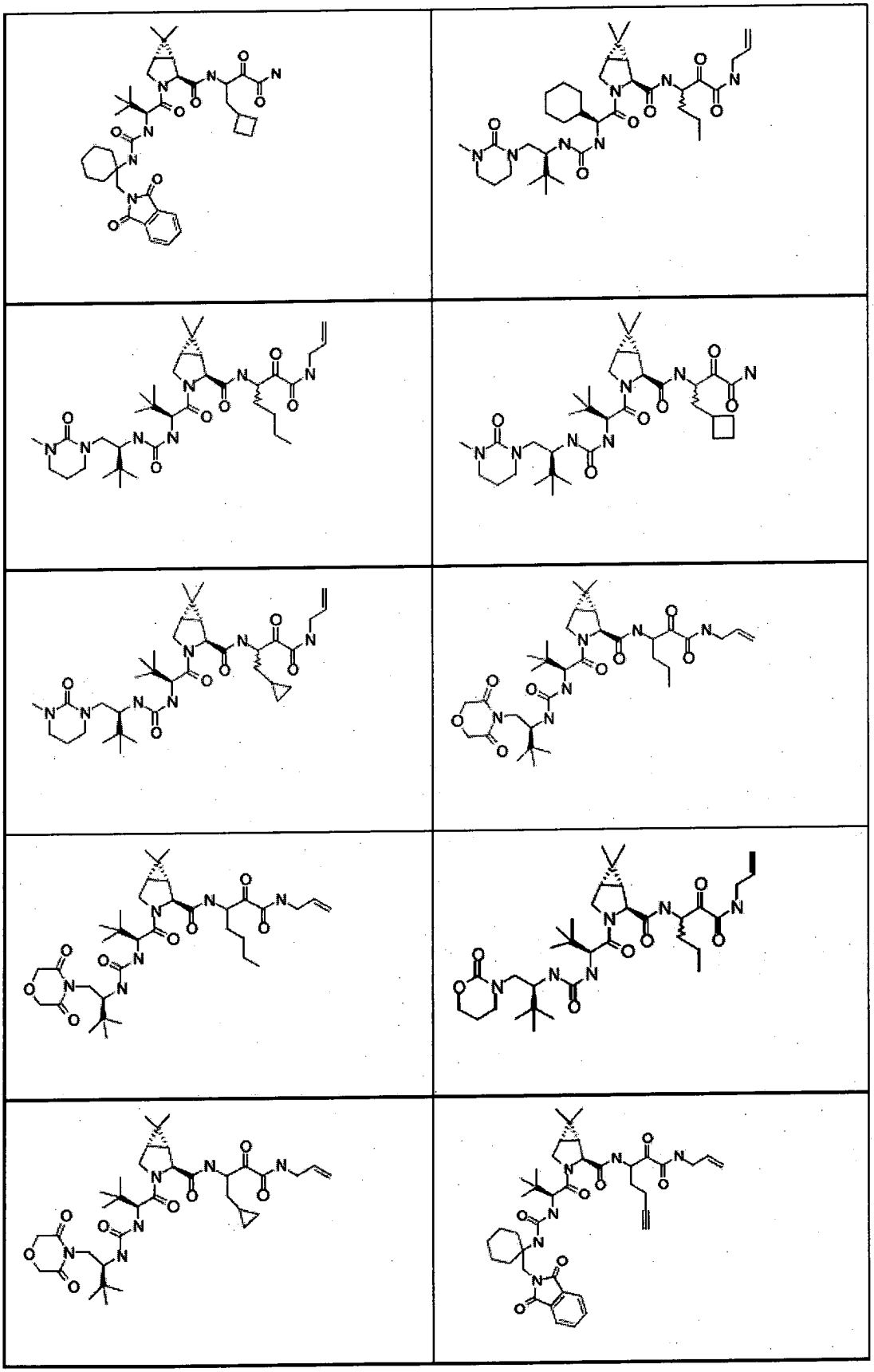


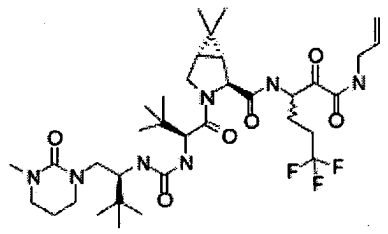
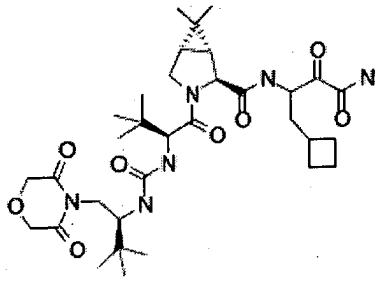
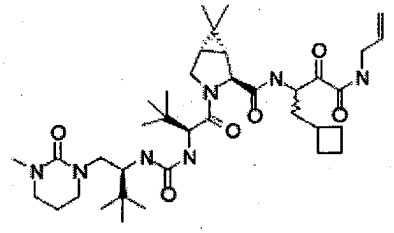
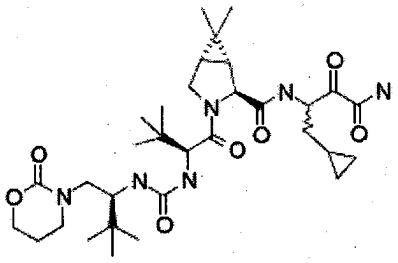
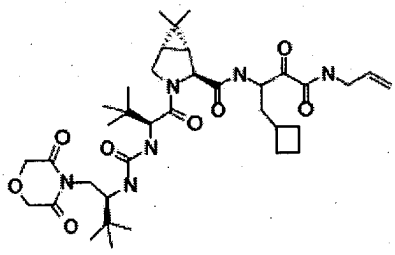
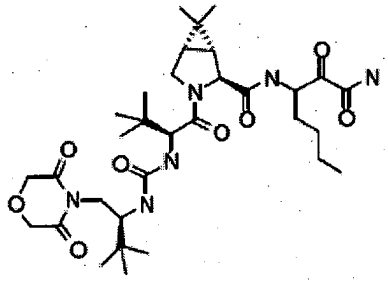


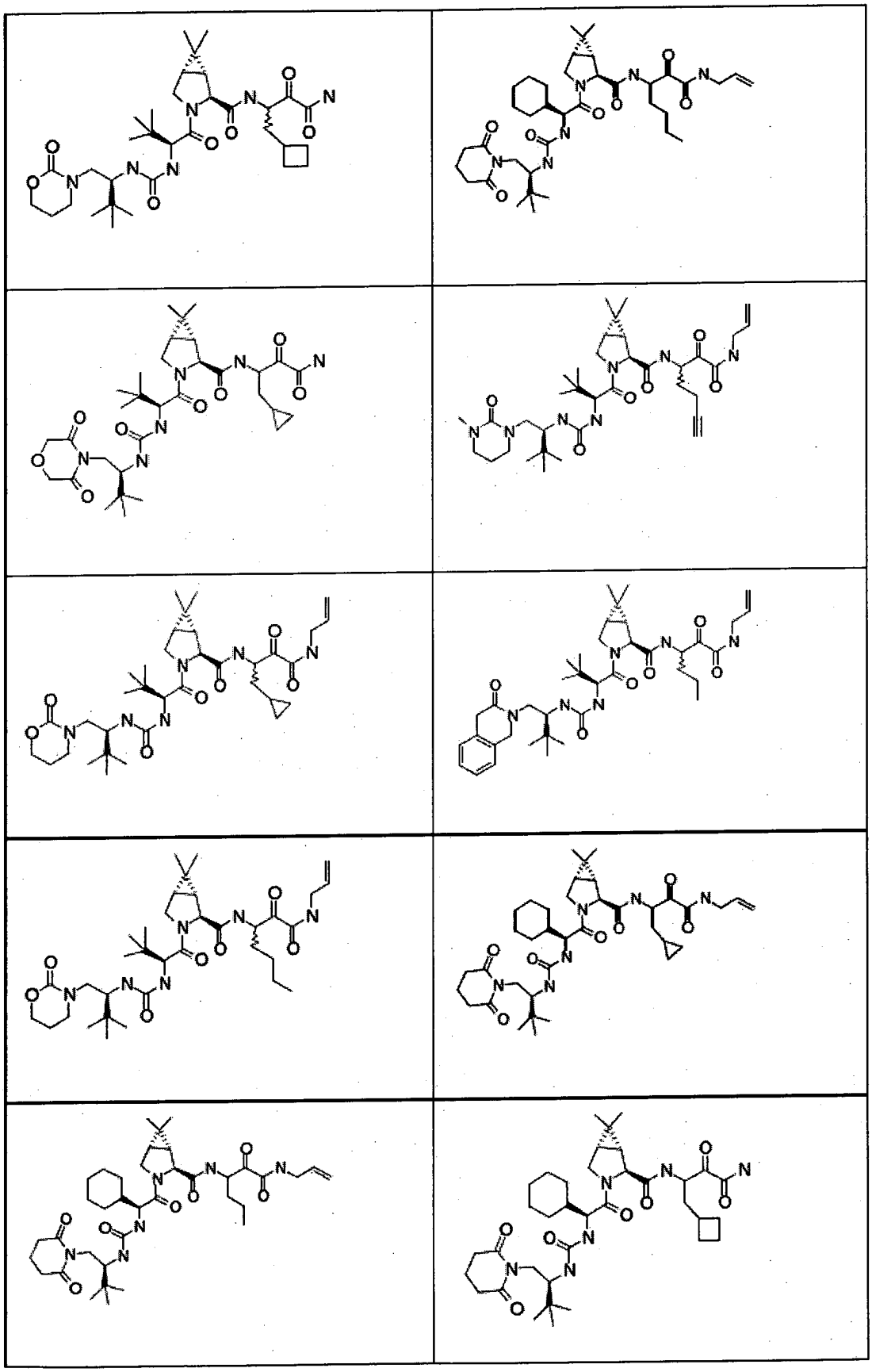
	
	
	
	

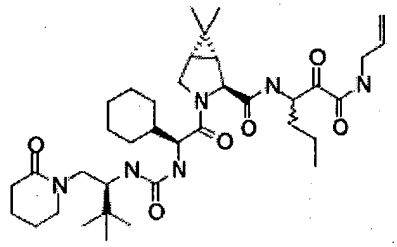
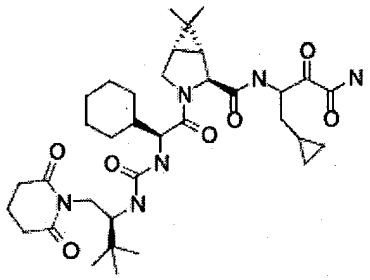
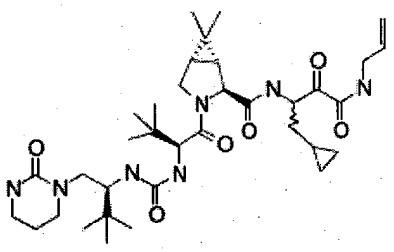
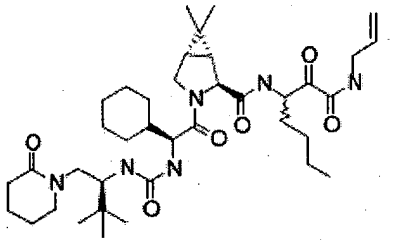
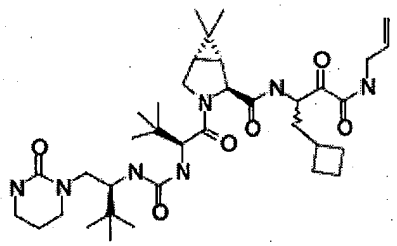
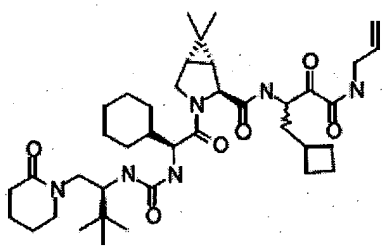
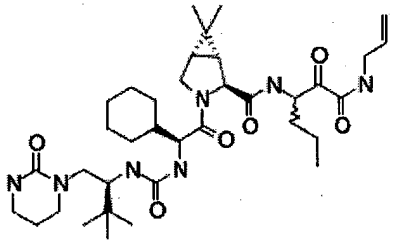
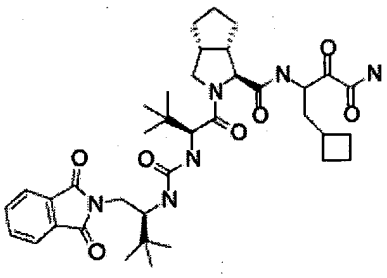


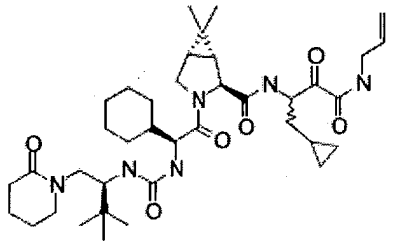
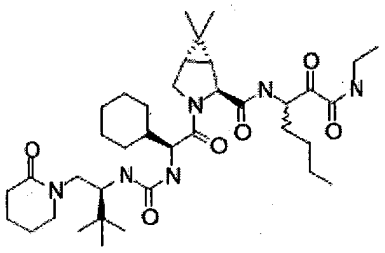
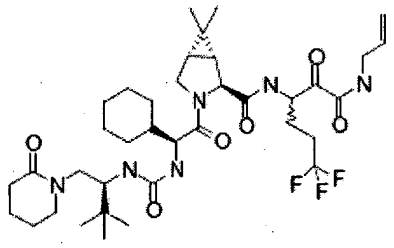
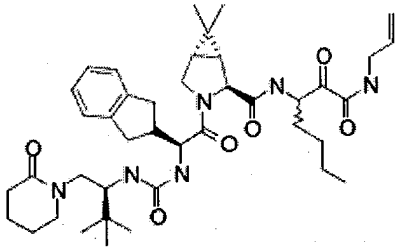
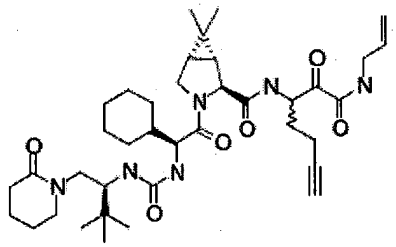
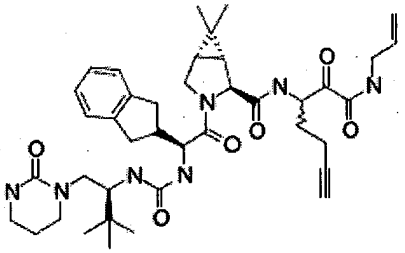
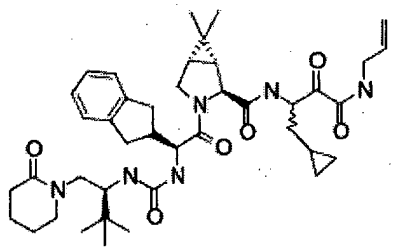
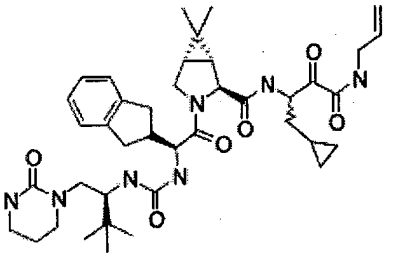


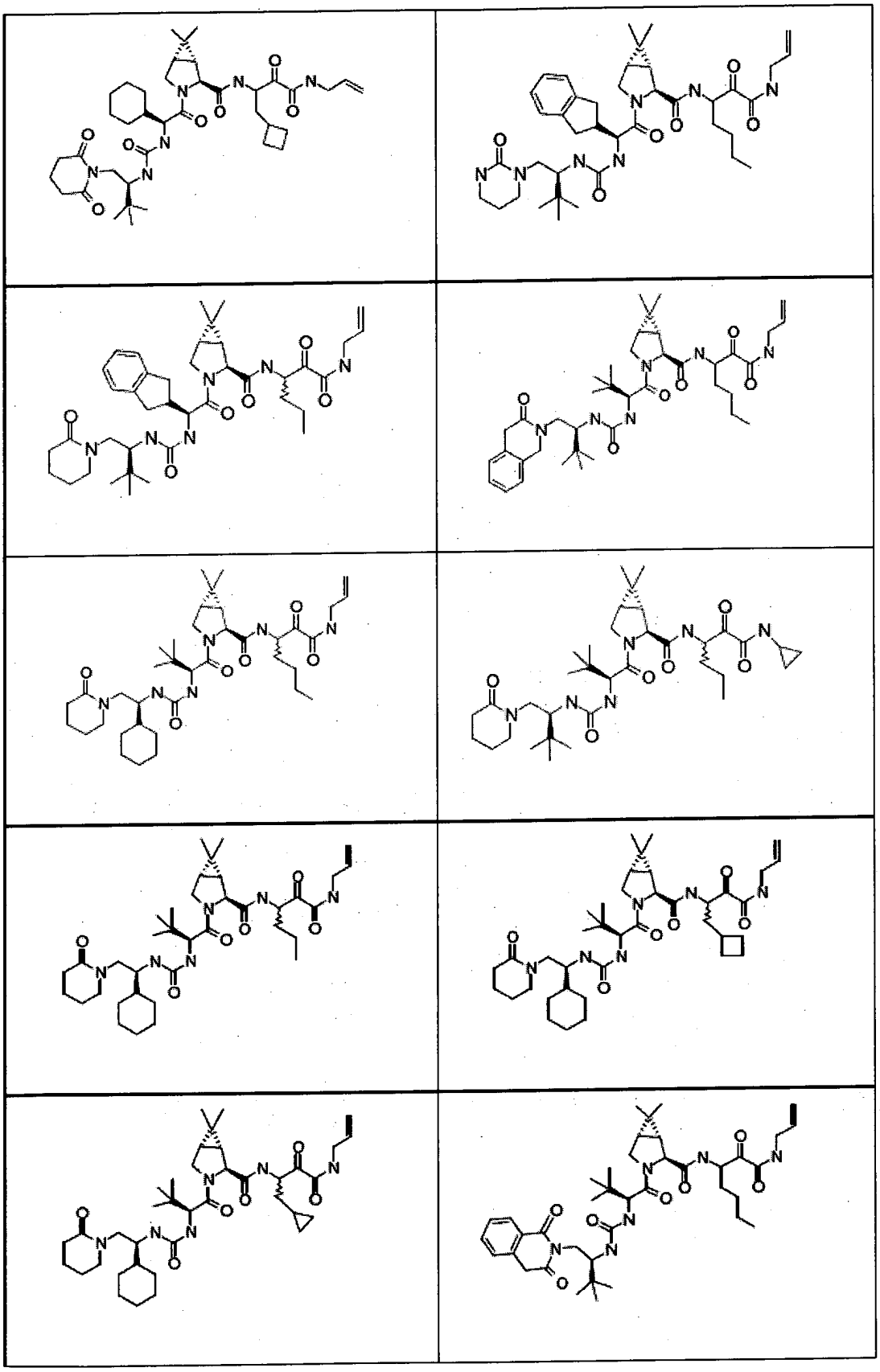


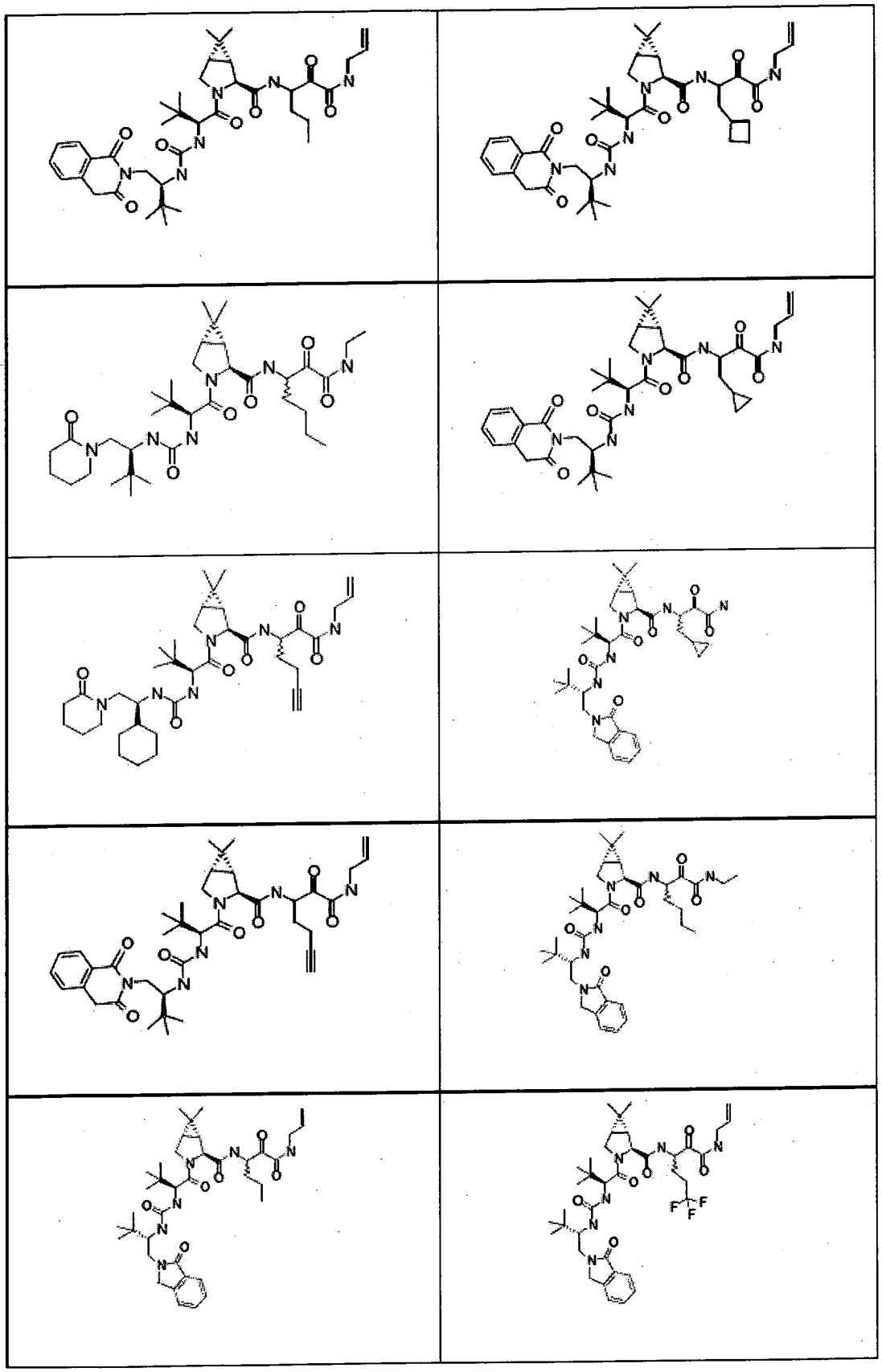
	
	
	

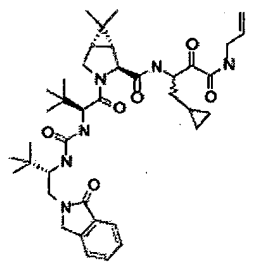
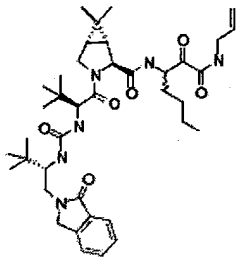
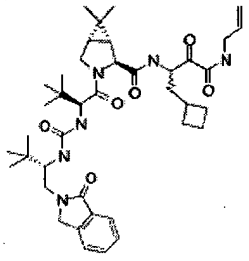
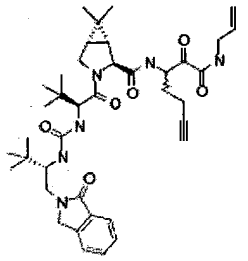
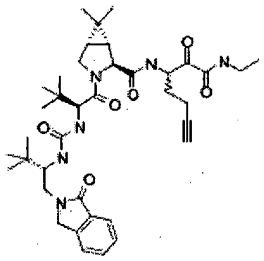
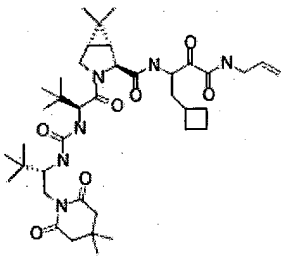
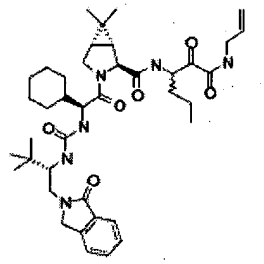
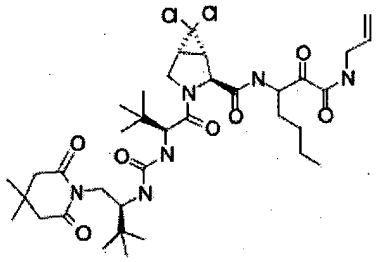
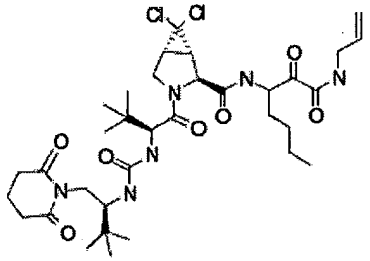
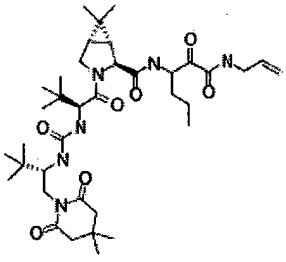


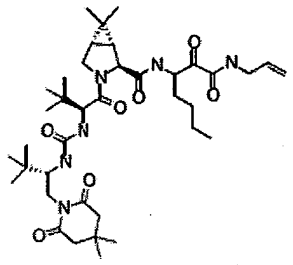
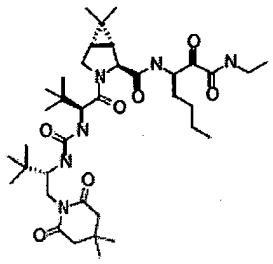
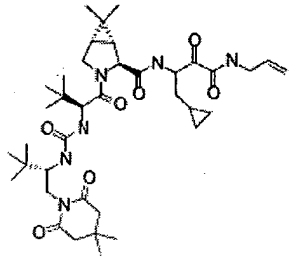
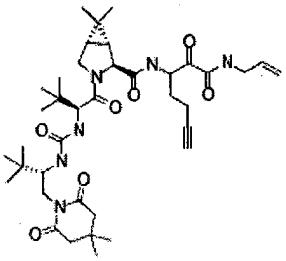
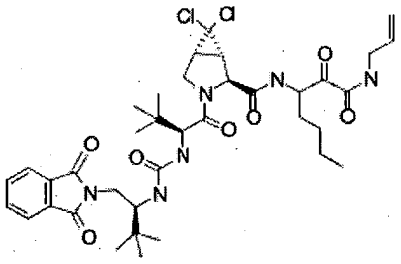
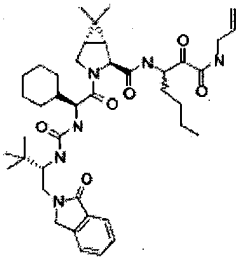
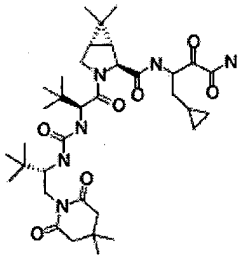
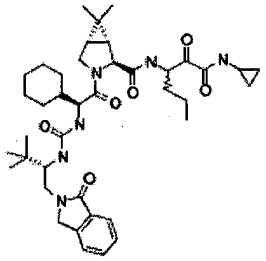
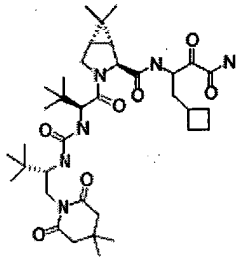
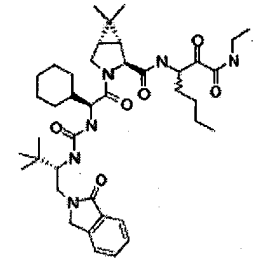
	
	
	
	

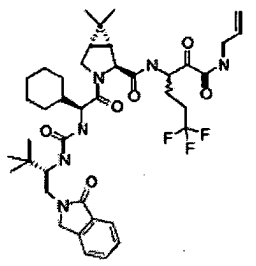
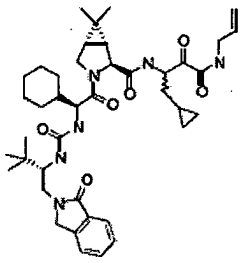
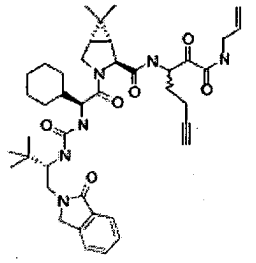
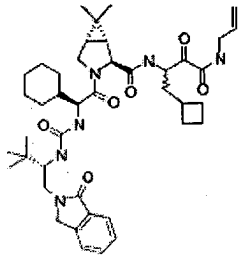
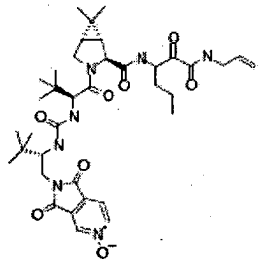
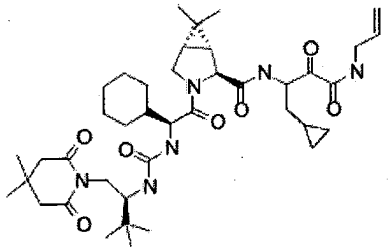
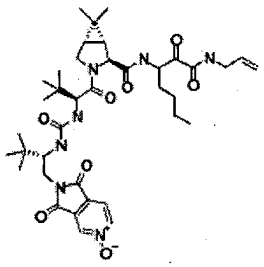
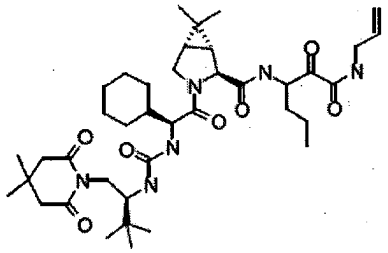
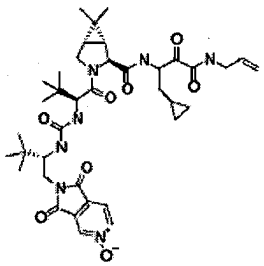
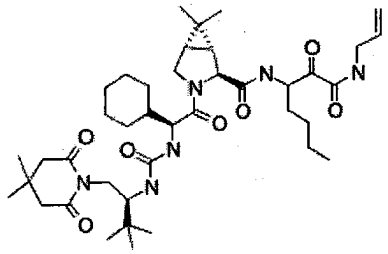
	
	
	
	

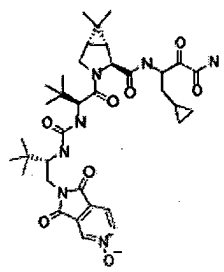
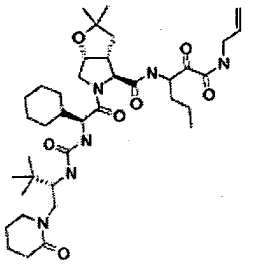
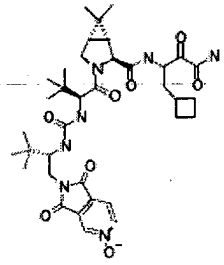
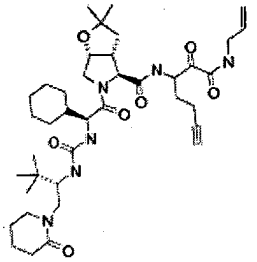
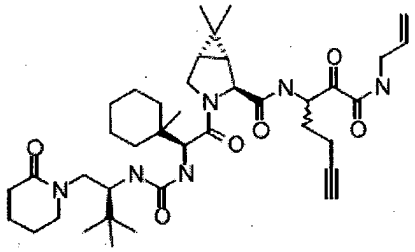
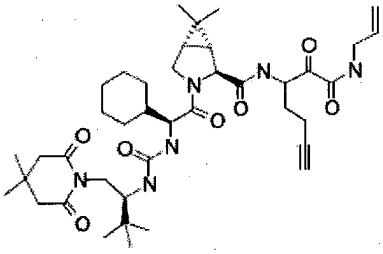
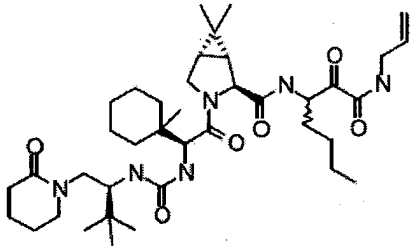
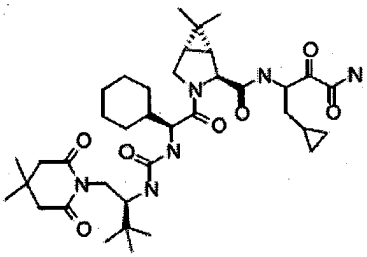
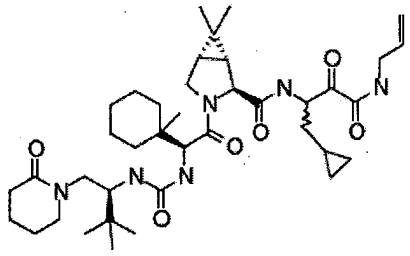
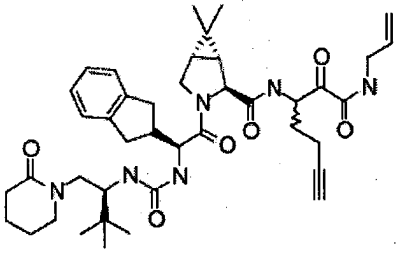


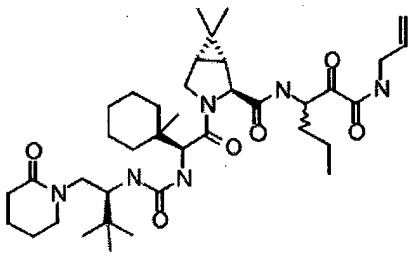
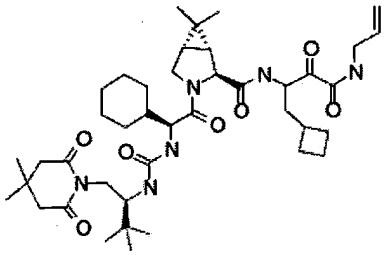
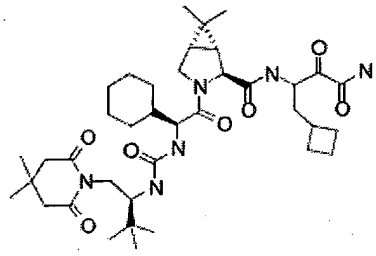
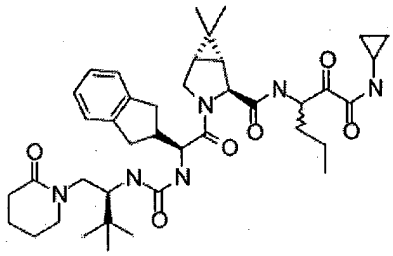
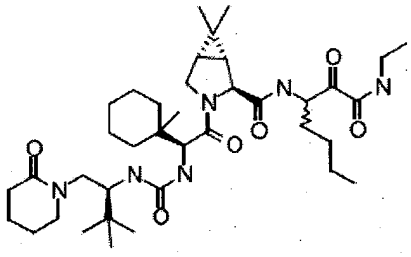
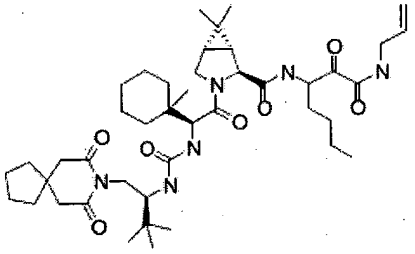
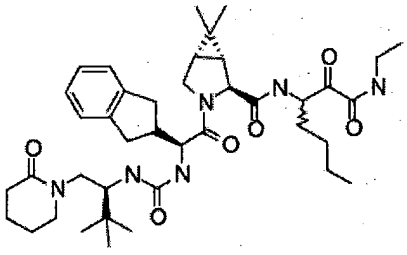
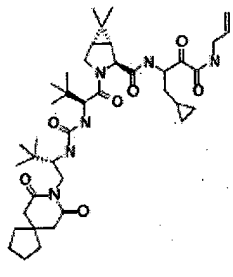
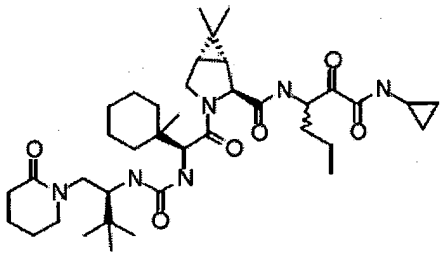
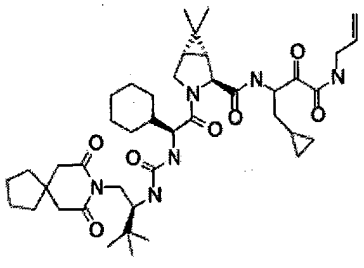


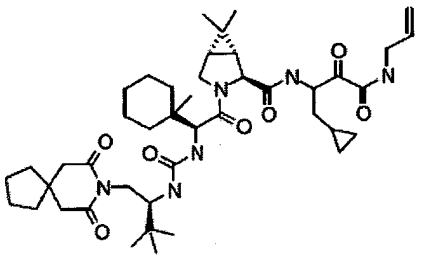
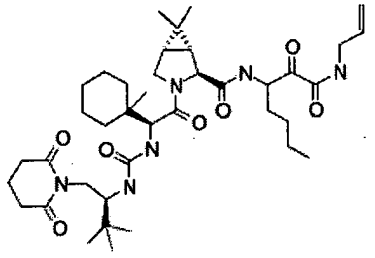
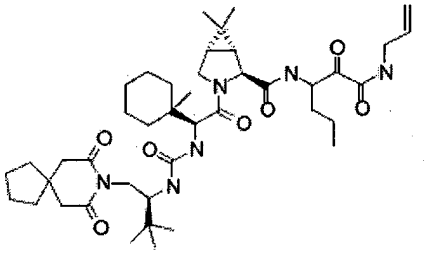
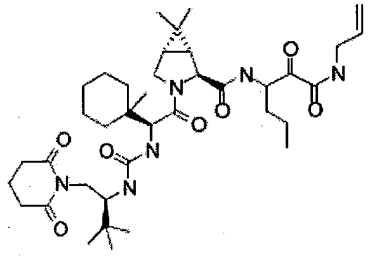
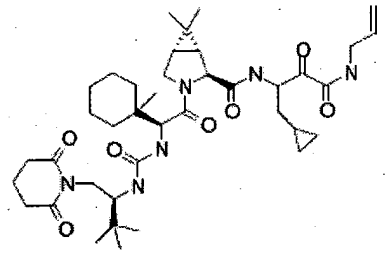
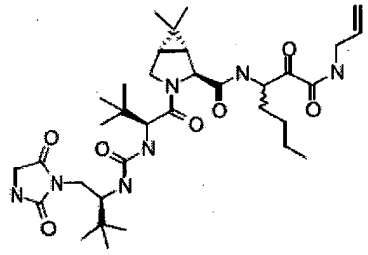
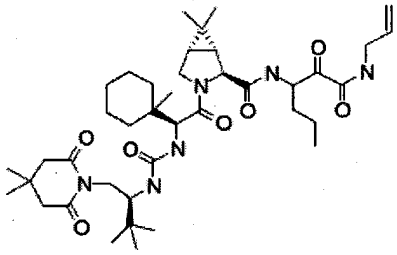
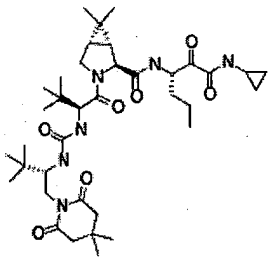
	
	
	
	
	

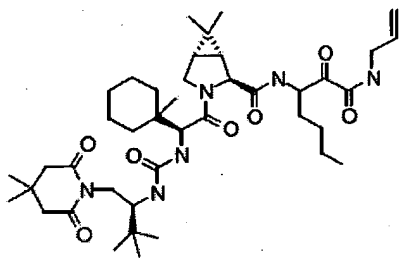
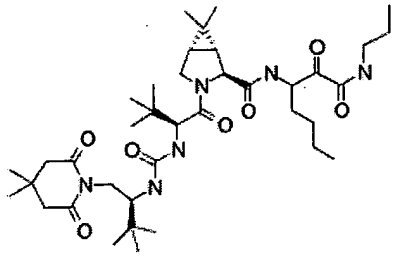
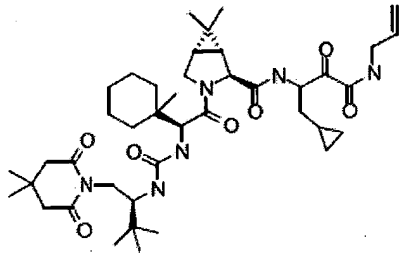
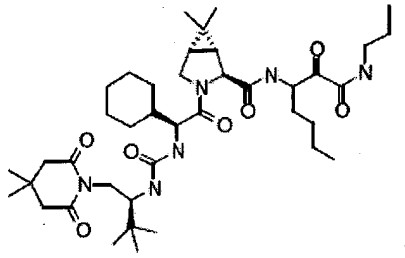
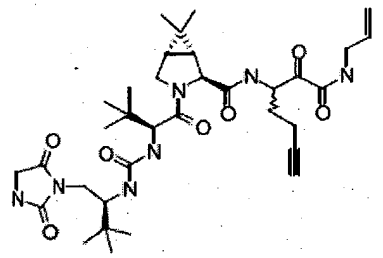
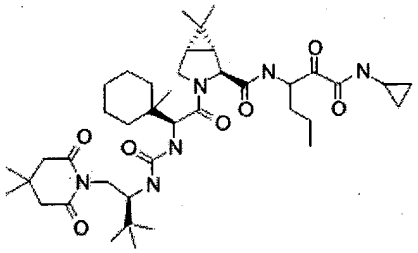
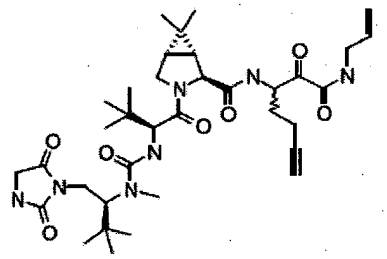
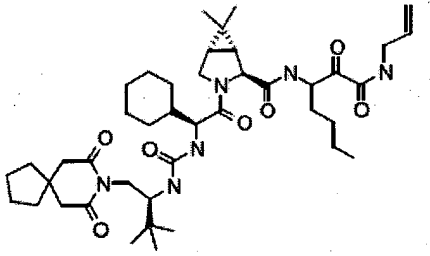
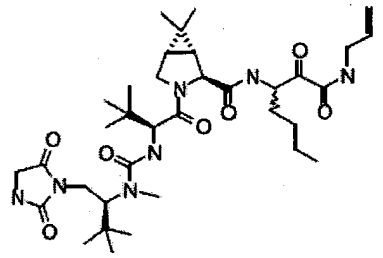
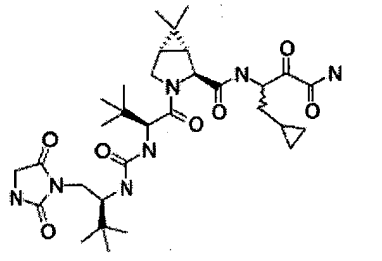
	
	
	
	
	

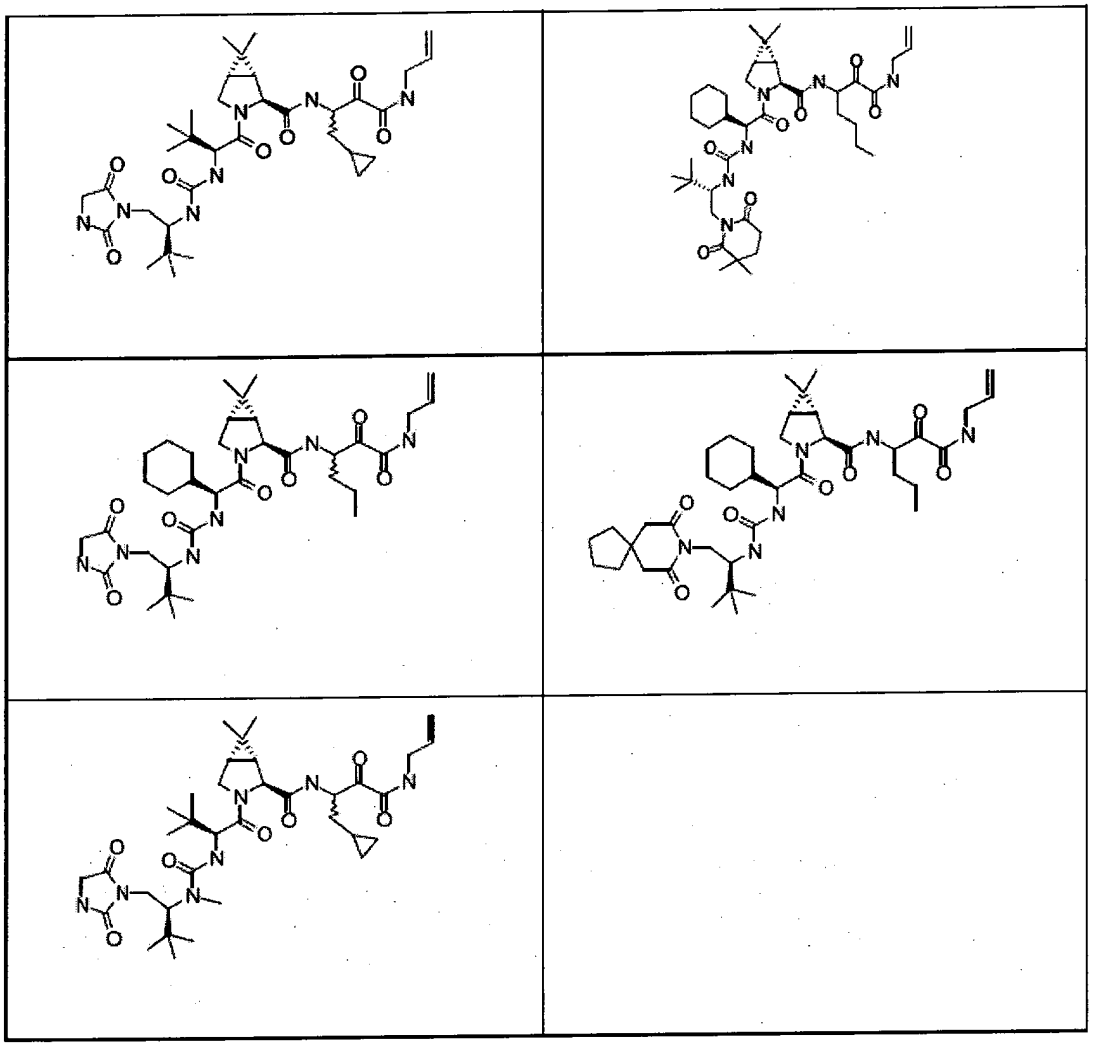
	
	
	
	
	

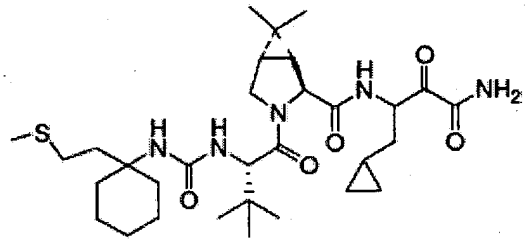
	
	
	
	
	

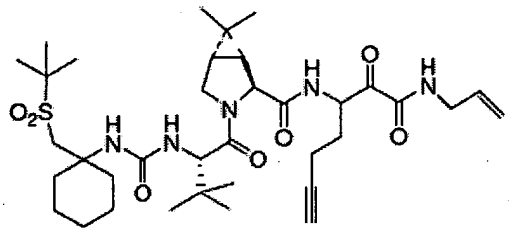


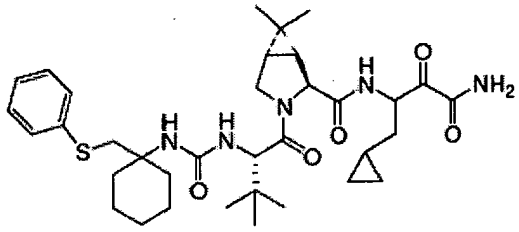
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

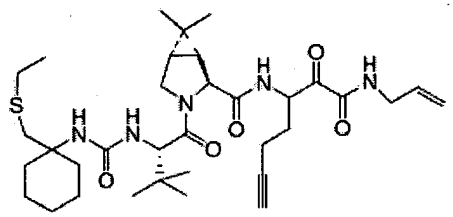
Compostos de fórmula XIV são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/064.673 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

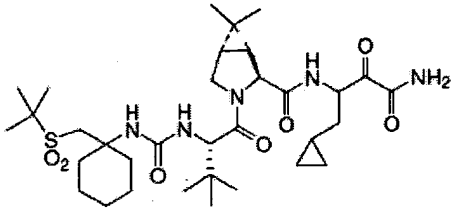
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/064.673 são:

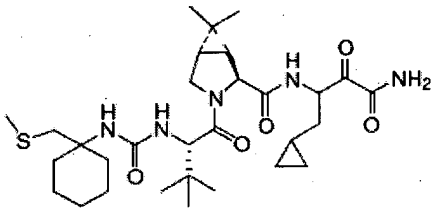


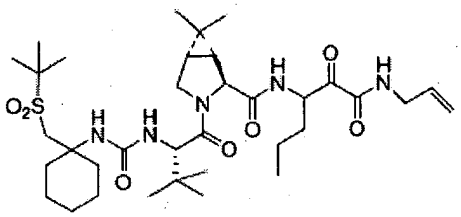


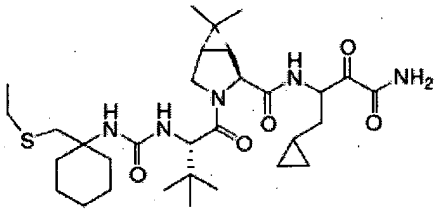


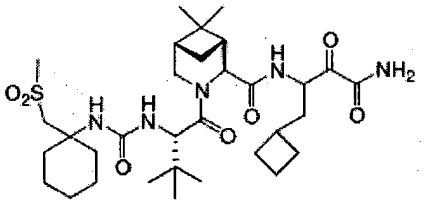


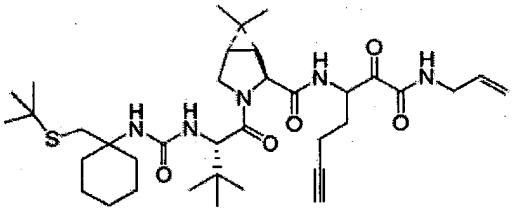


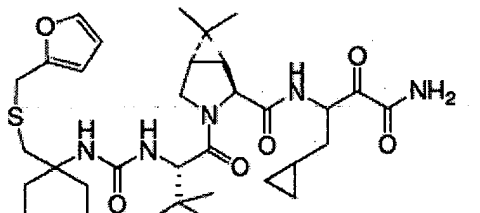


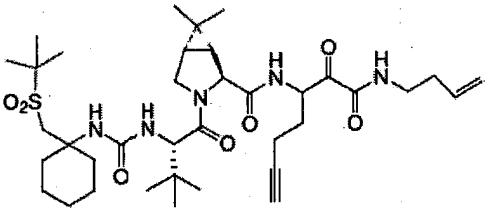


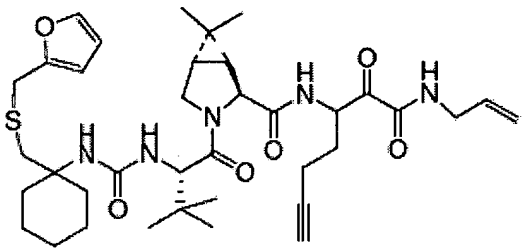


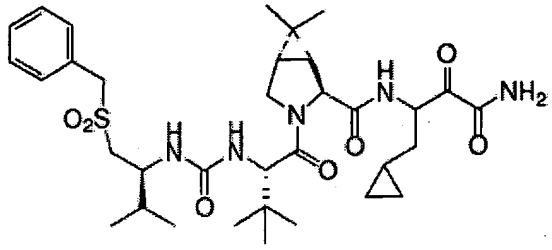


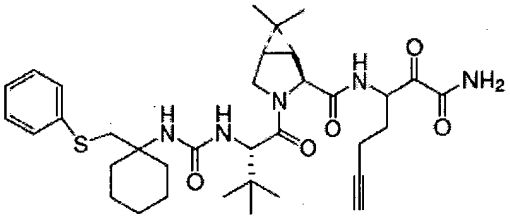


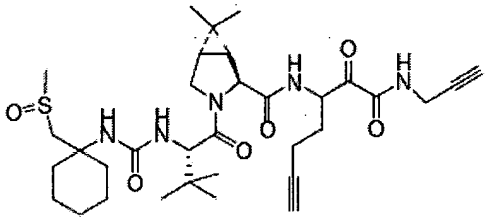


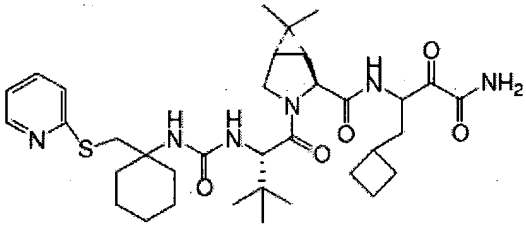


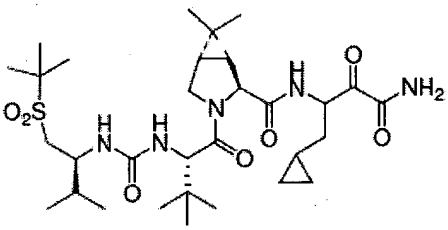


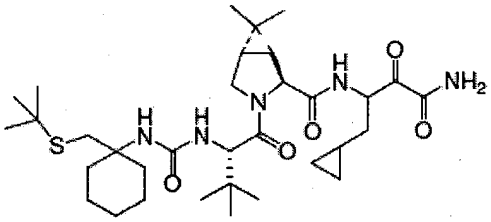


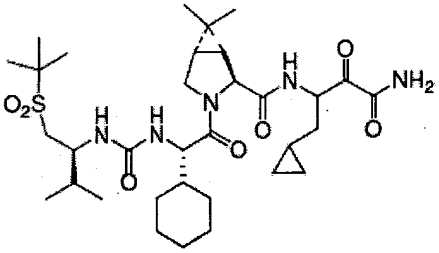


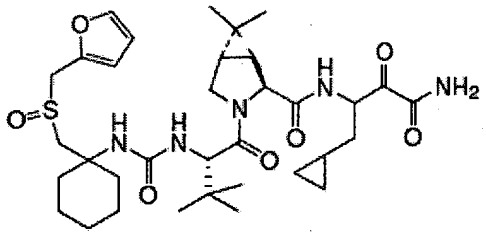


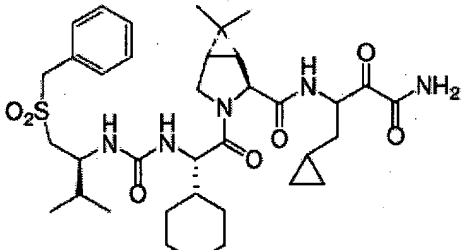


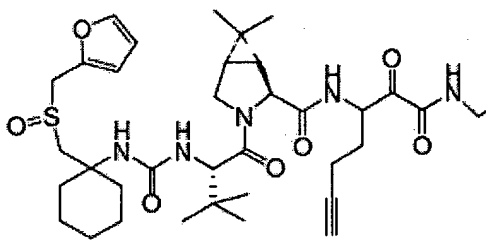


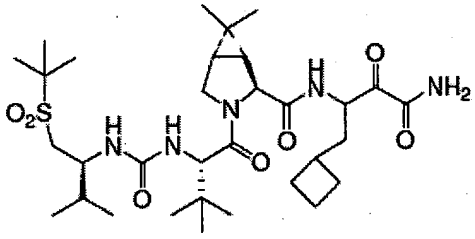


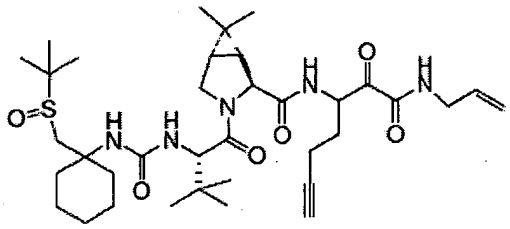


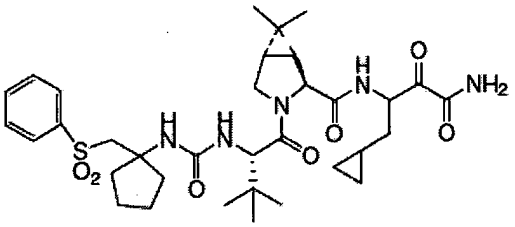


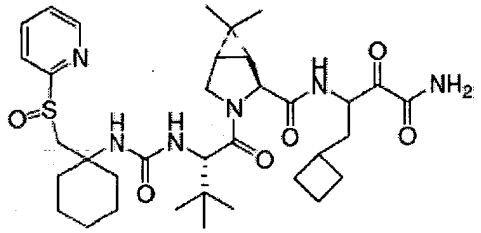


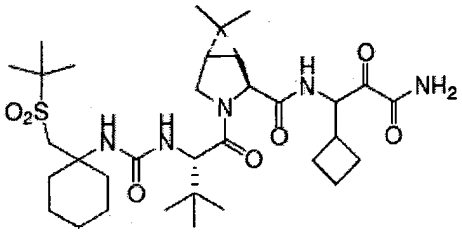


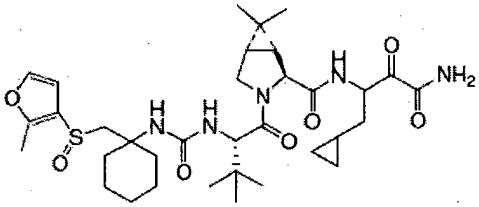


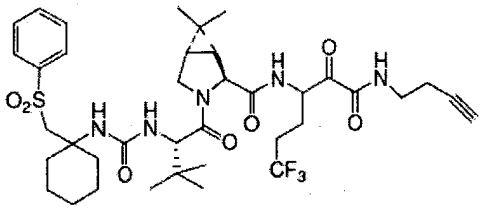


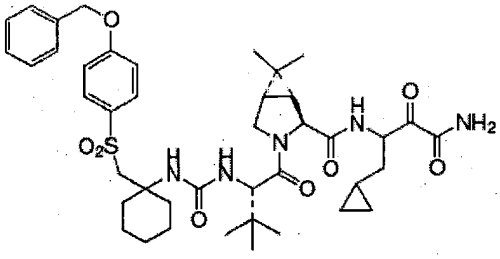


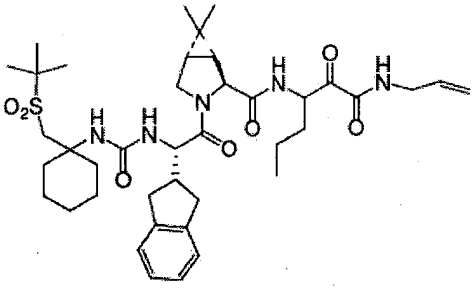


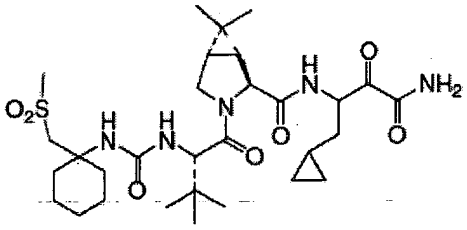


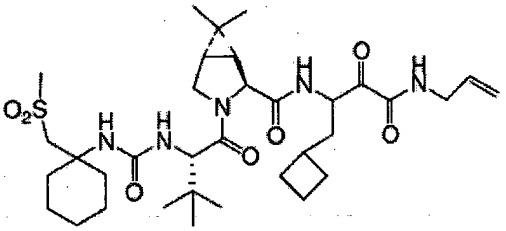


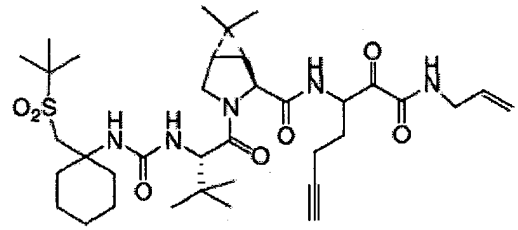


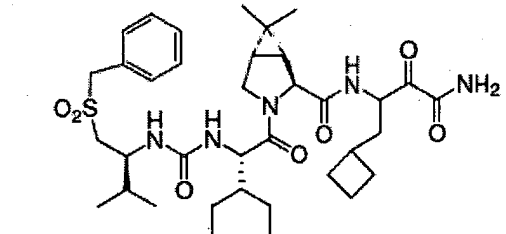


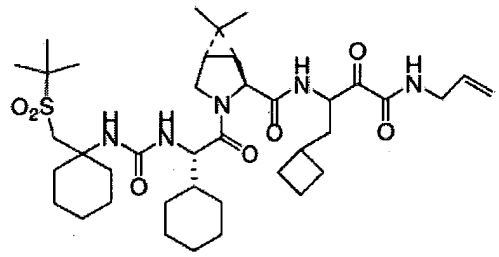


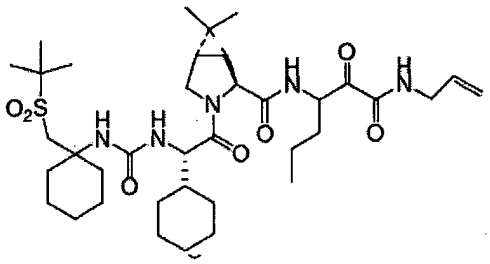


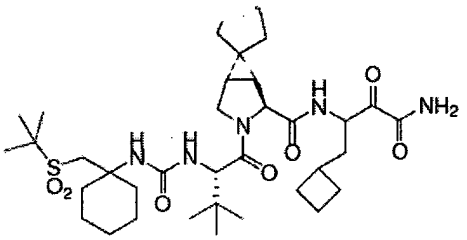


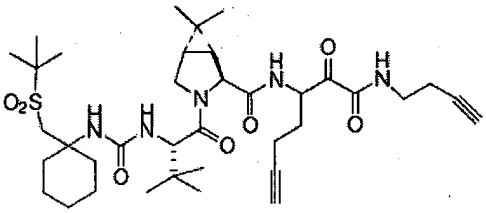


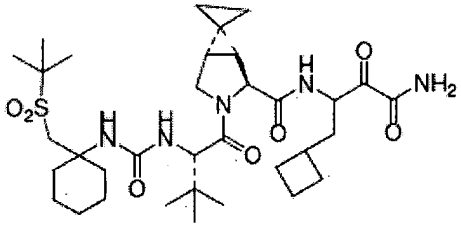


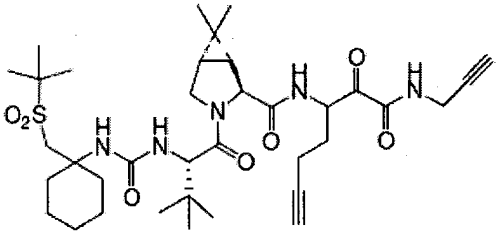


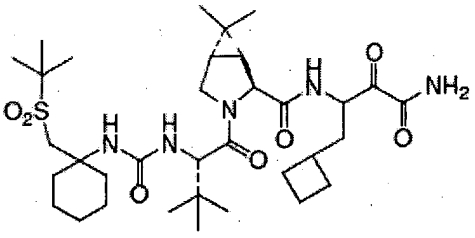


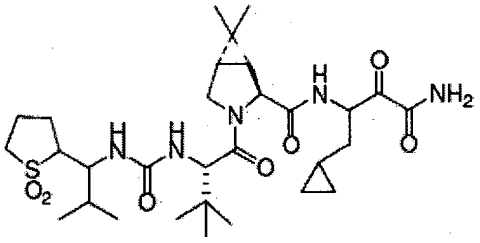


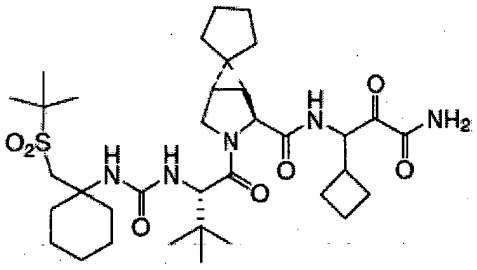


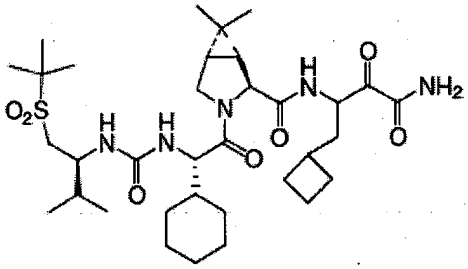


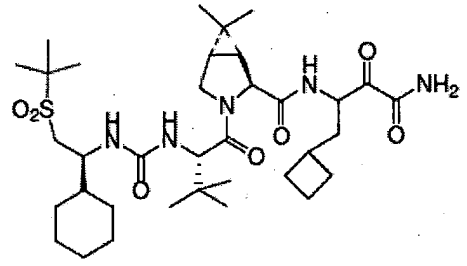


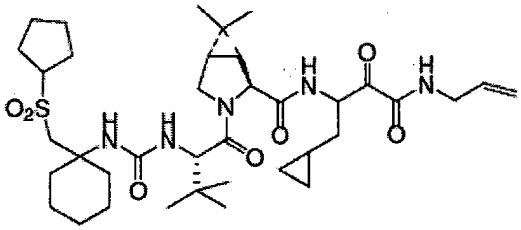


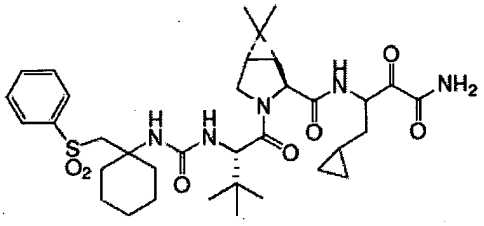


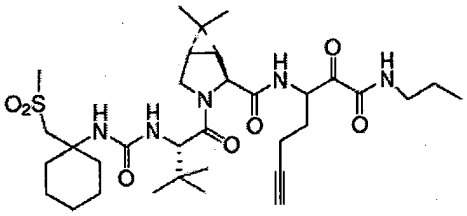


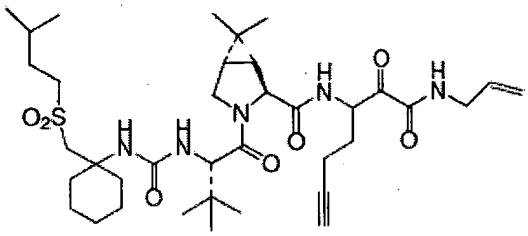


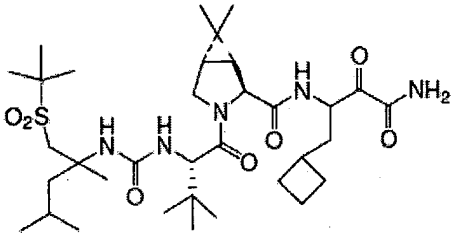


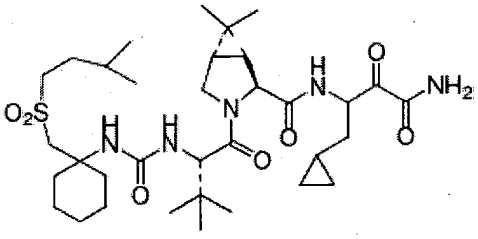


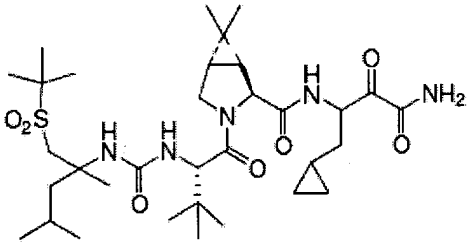


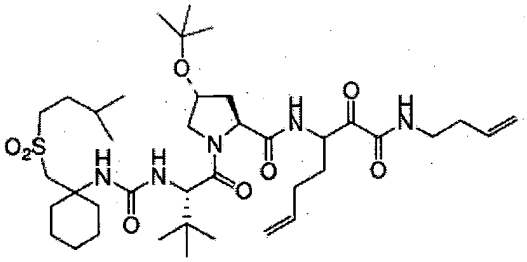


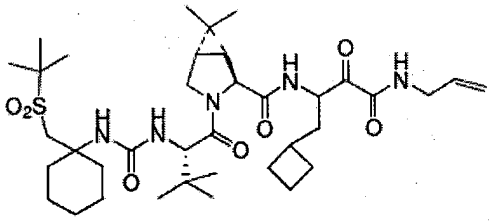


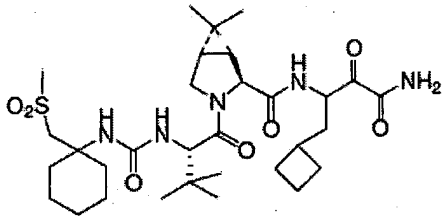


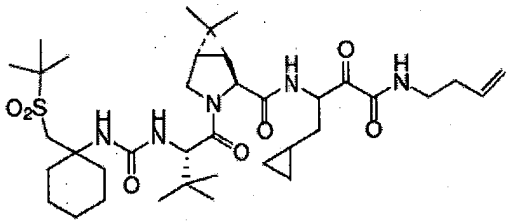


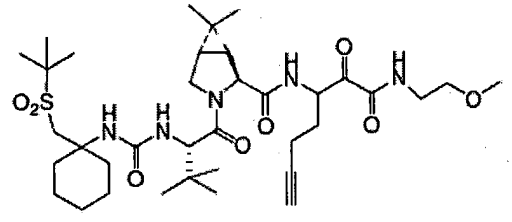


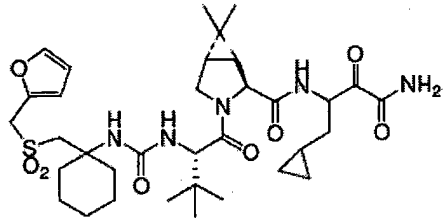




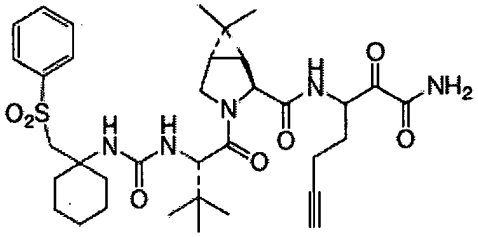


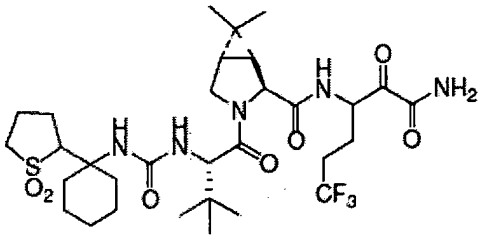


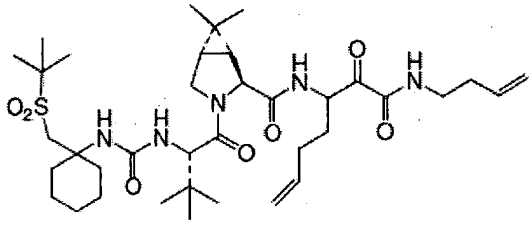


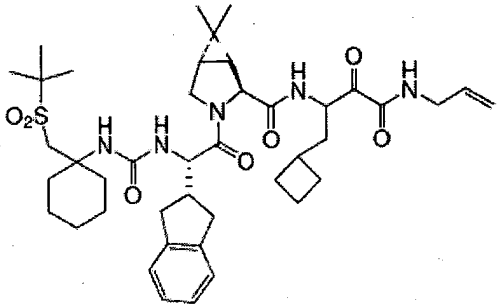


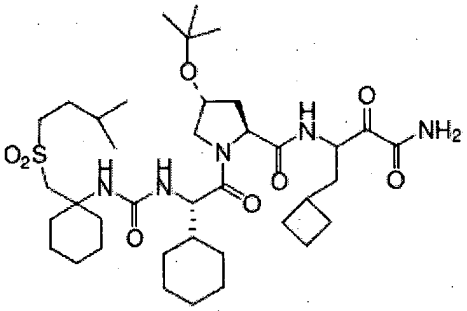


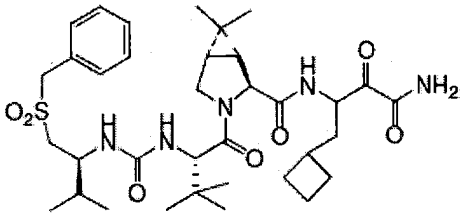


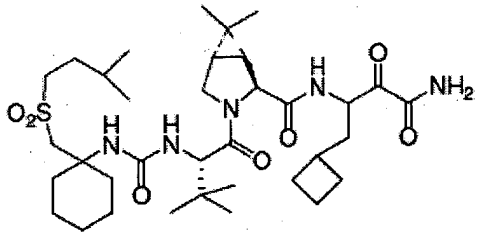


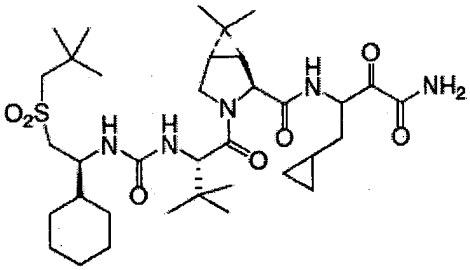


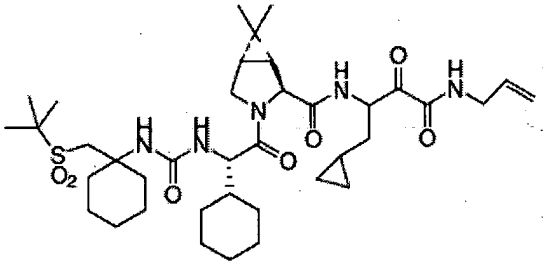


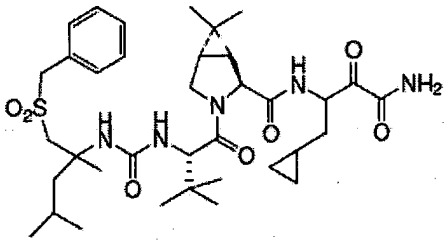


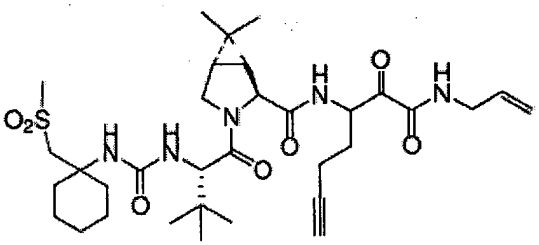


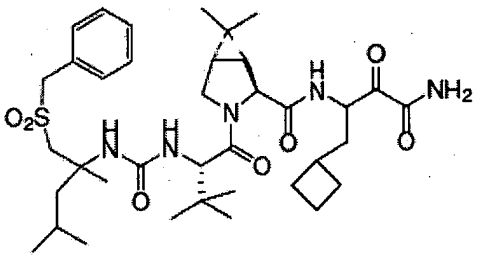


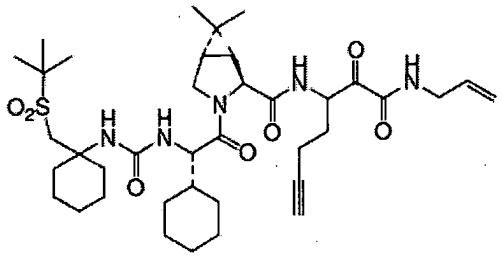


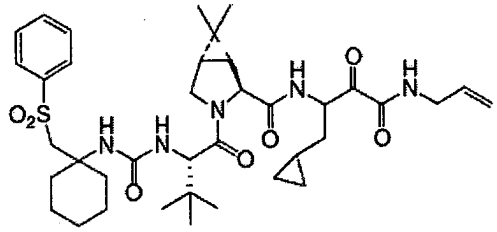


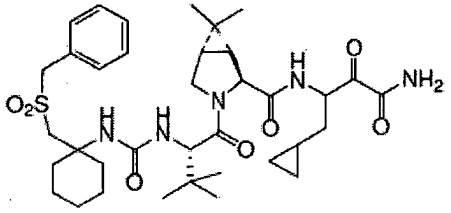


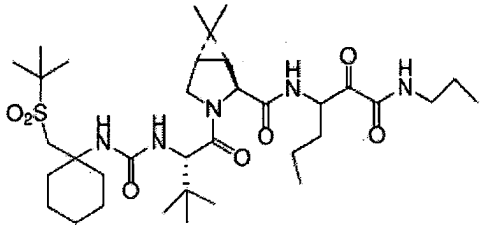


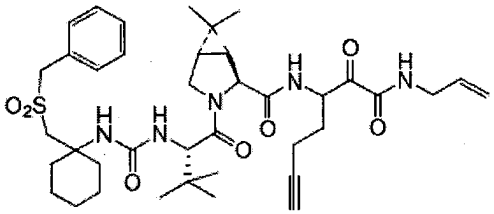


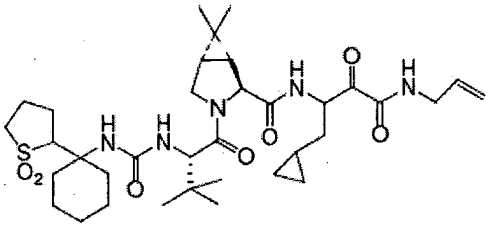


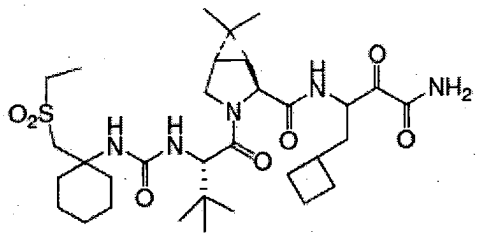


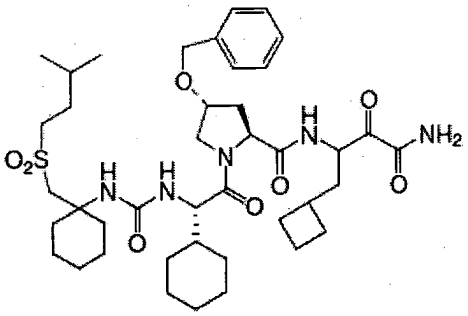


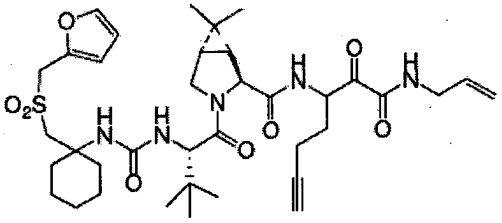


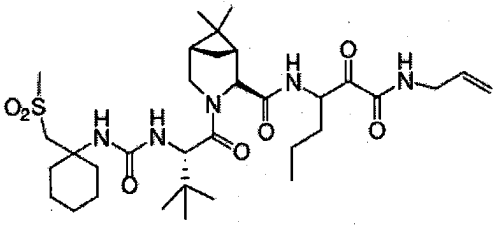


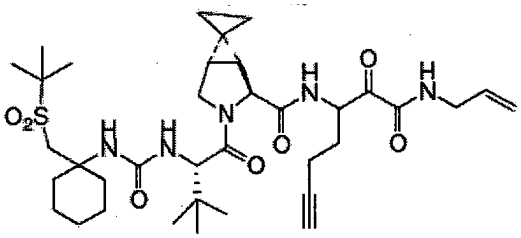


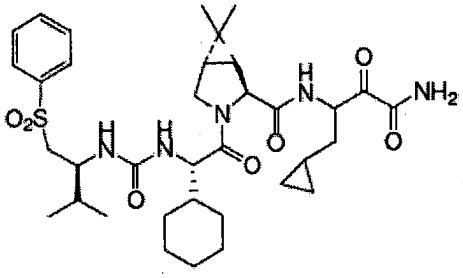


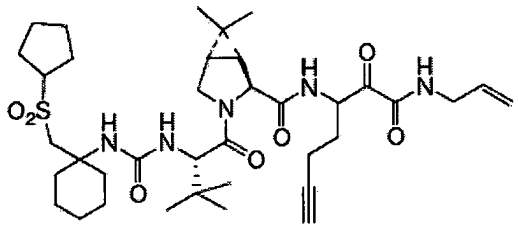


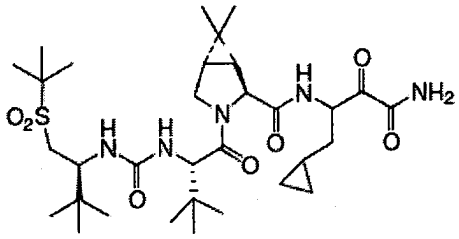


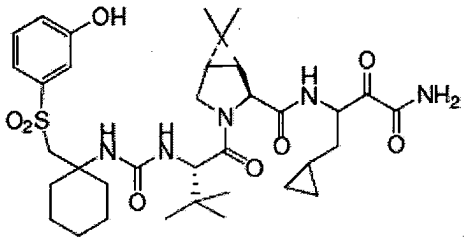


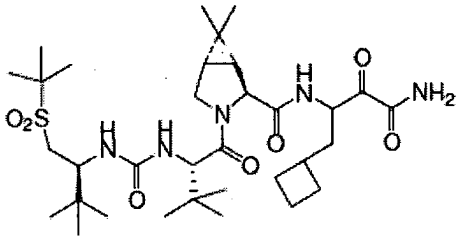


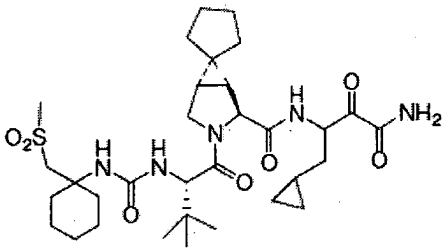


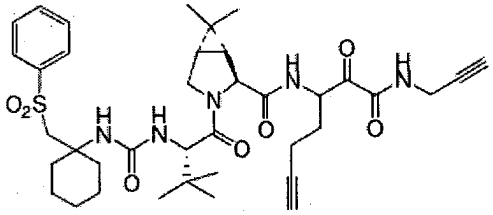


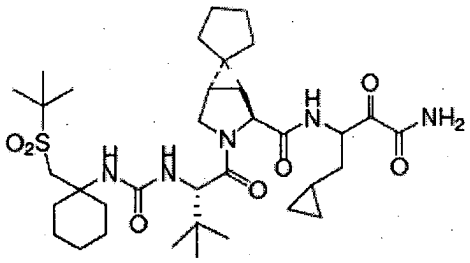


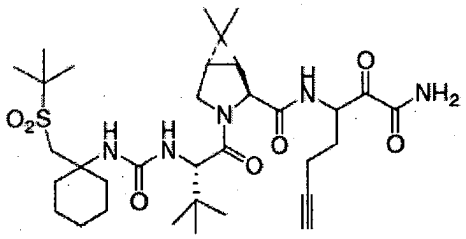


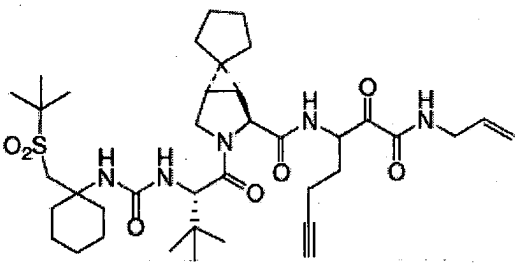


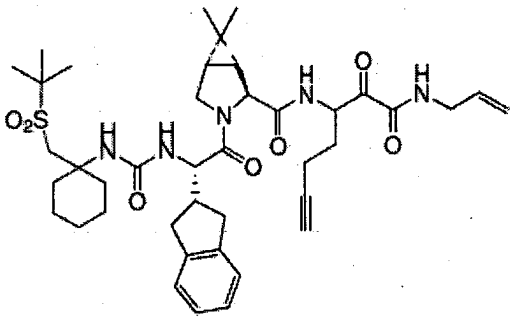


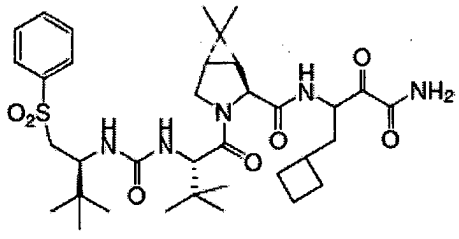


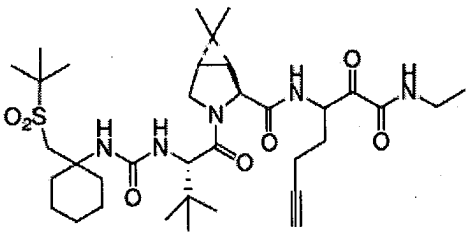


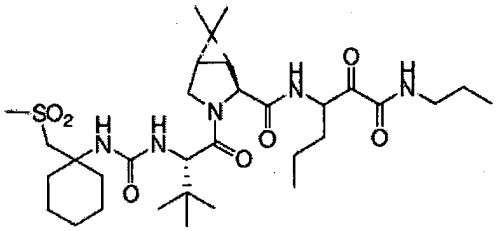


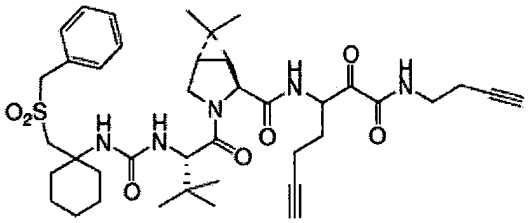


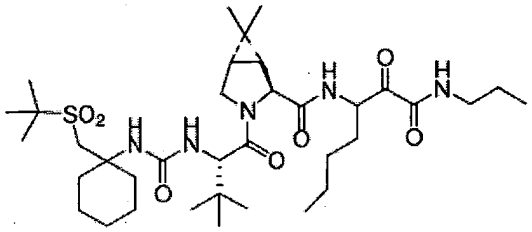


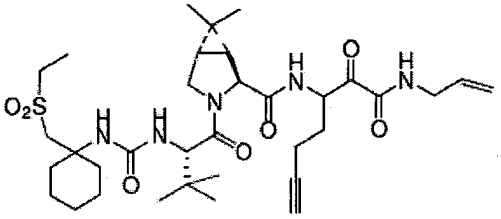


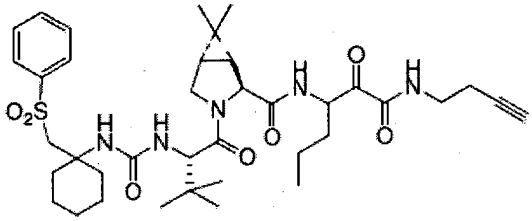


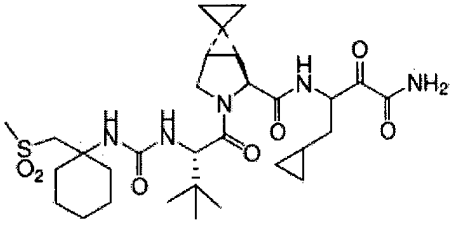


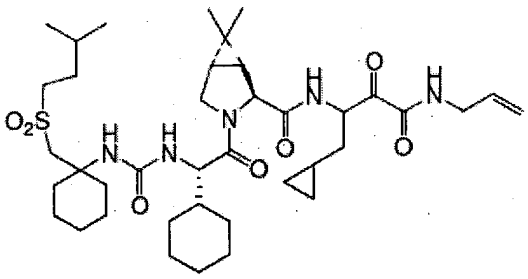


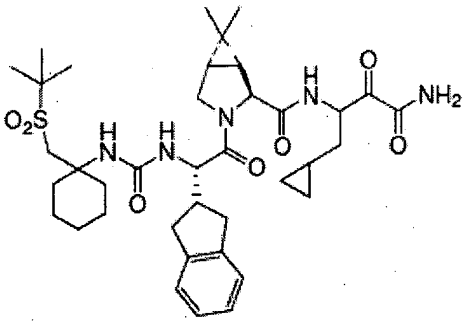


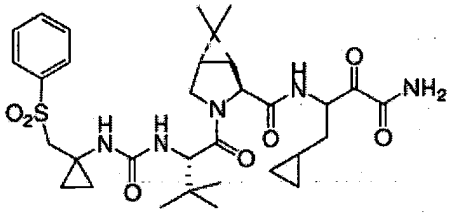


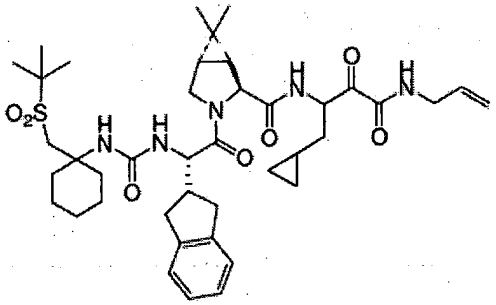


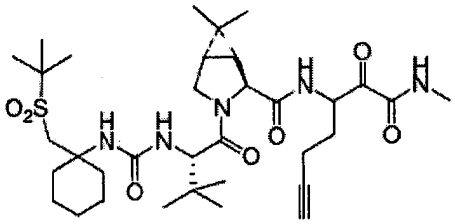


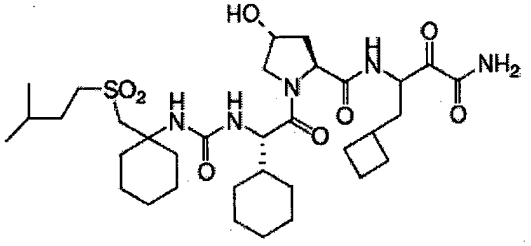


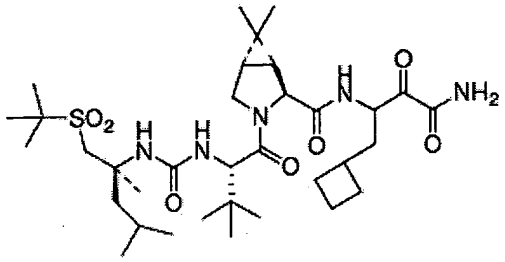


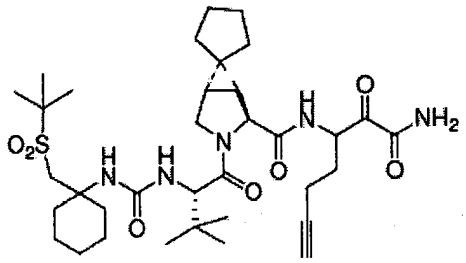


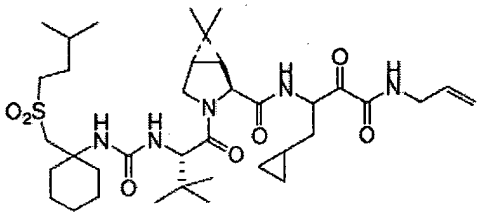


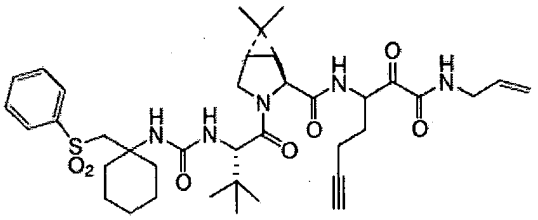


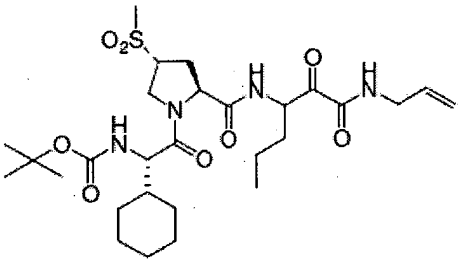


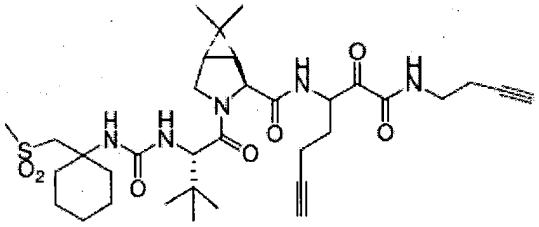


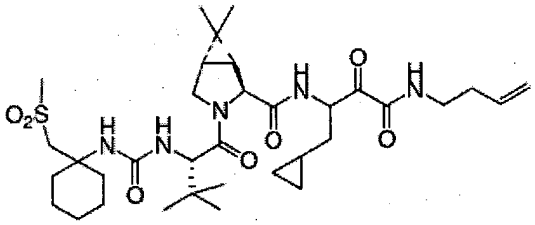


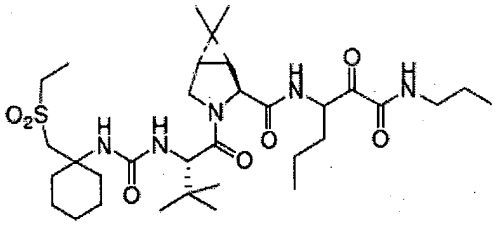


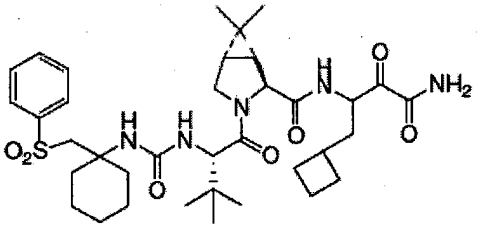


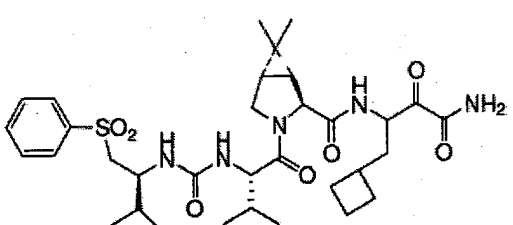


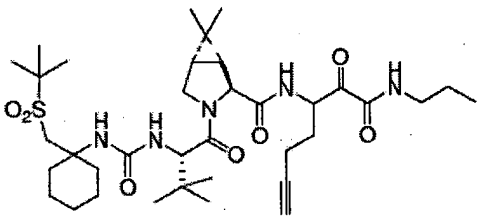


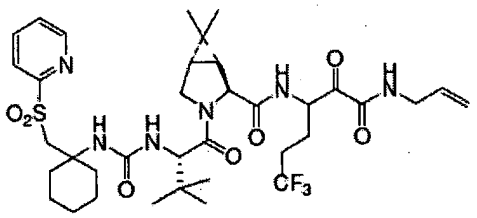


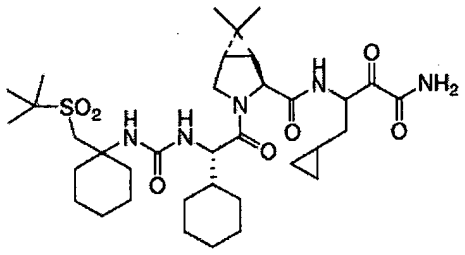


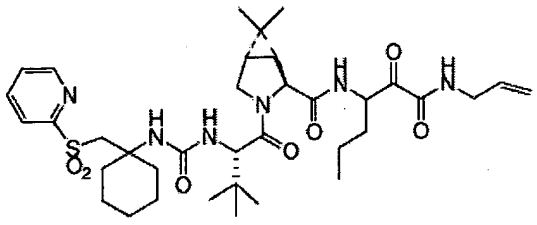


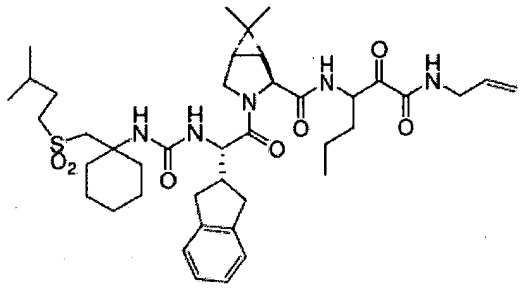


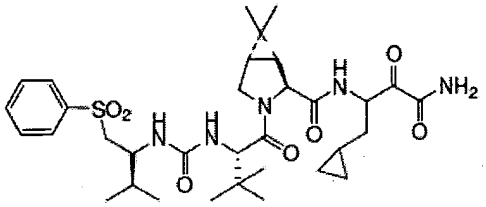


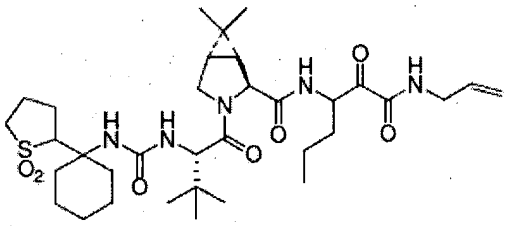


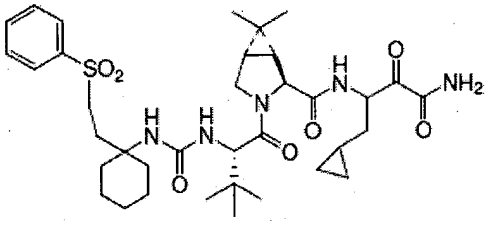


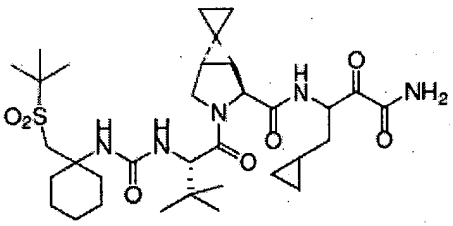


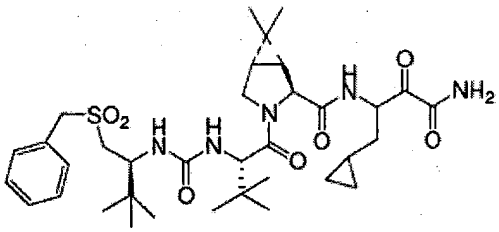


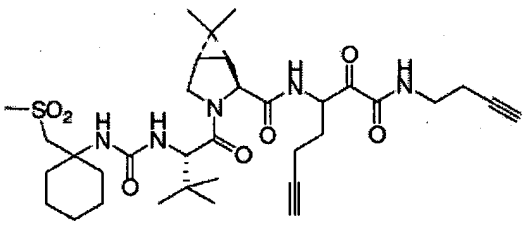


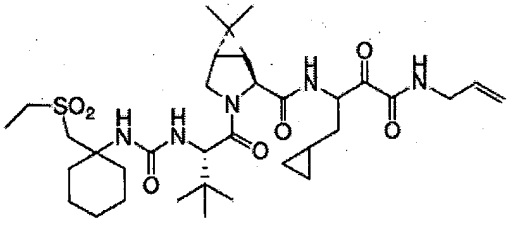


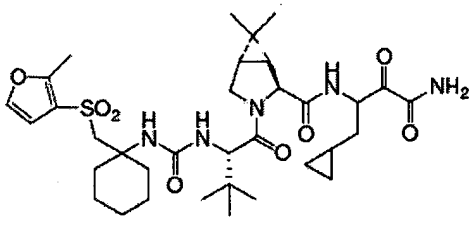


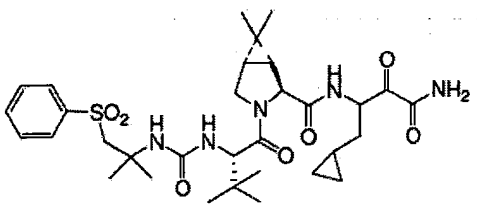


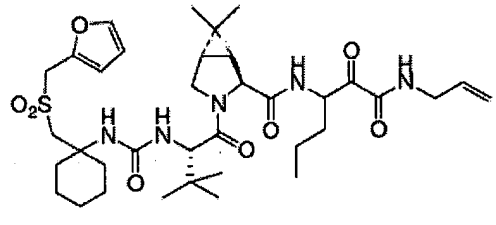


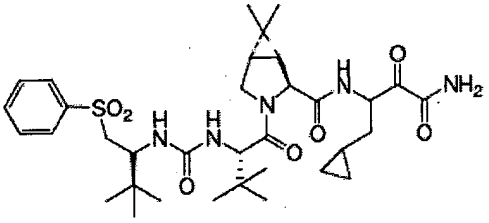


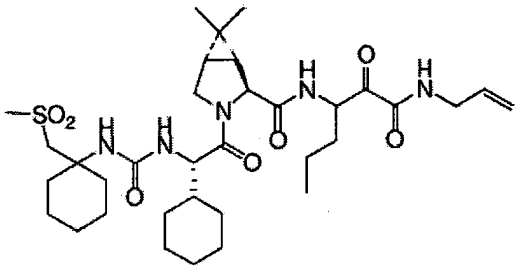


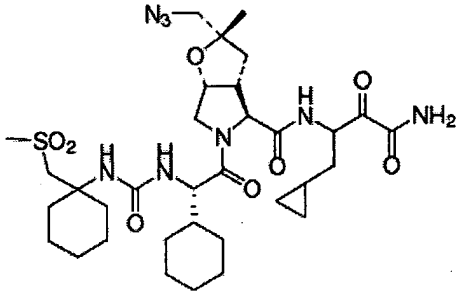


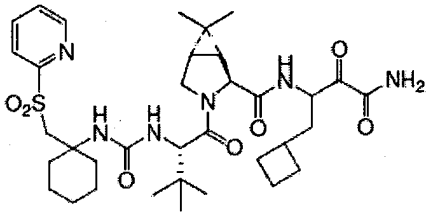


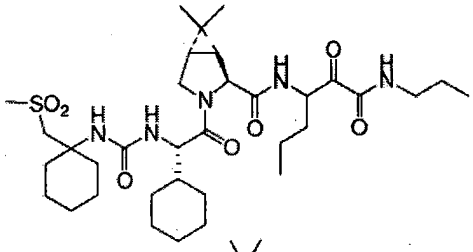


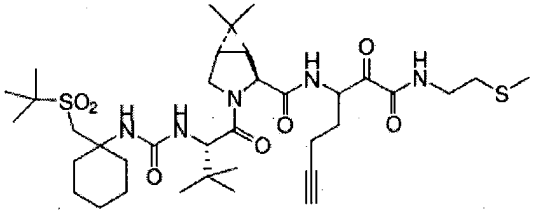


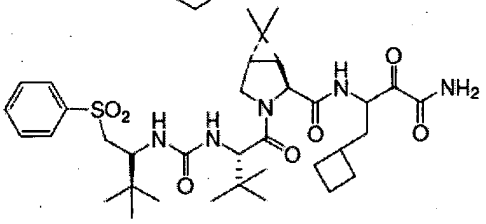


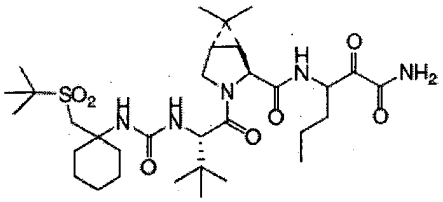


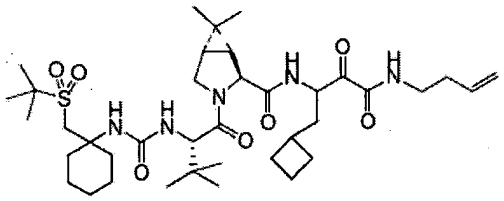


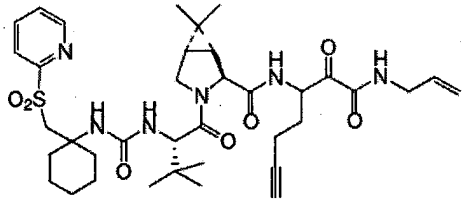


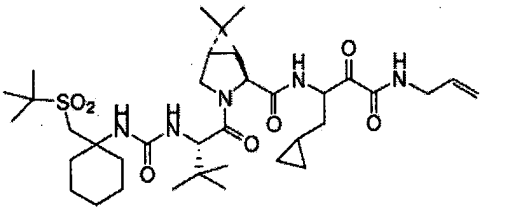


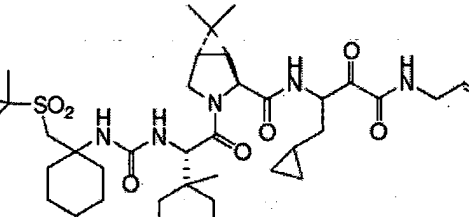


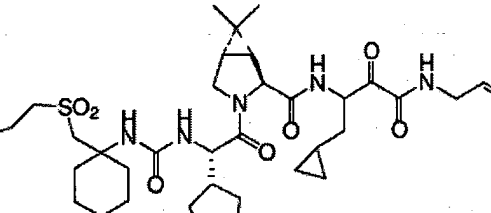




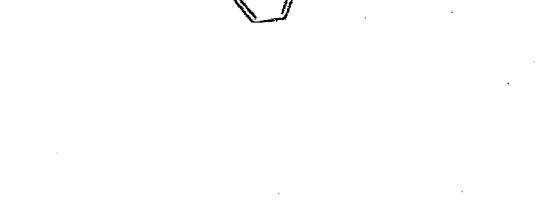


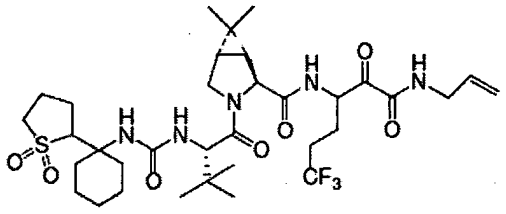


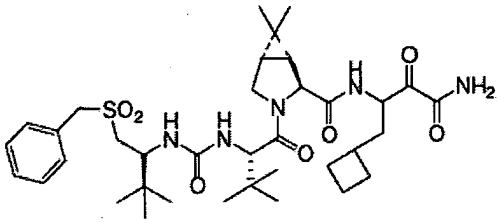


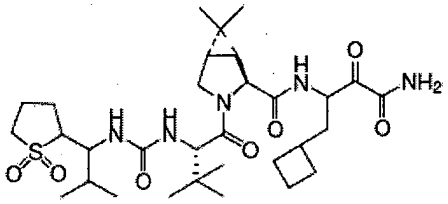


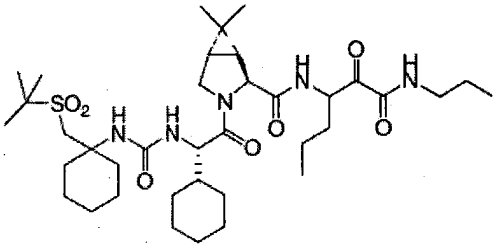


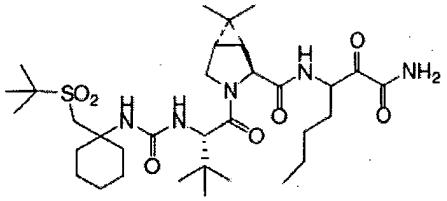


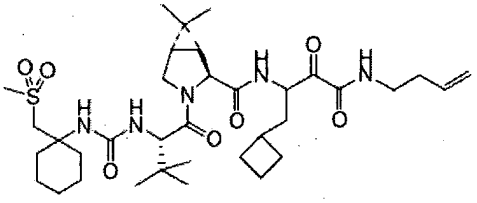


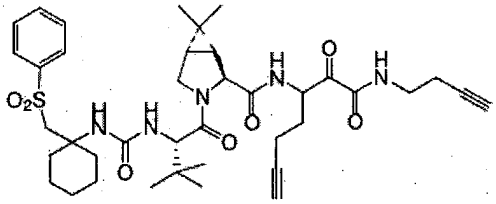


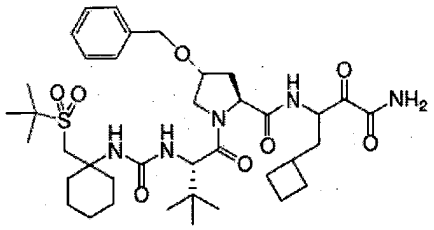


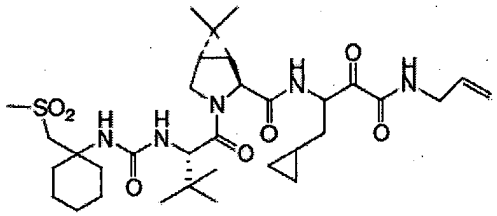


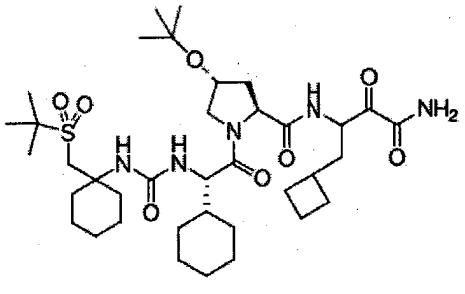


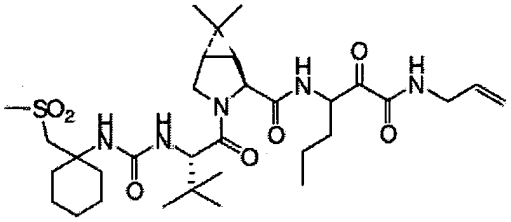


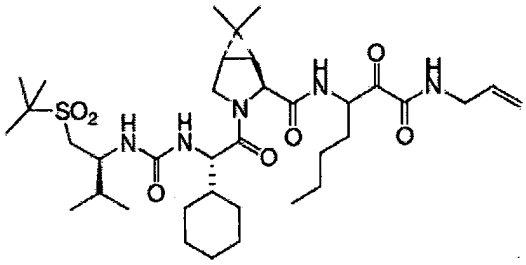


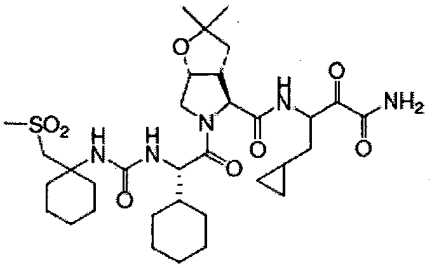


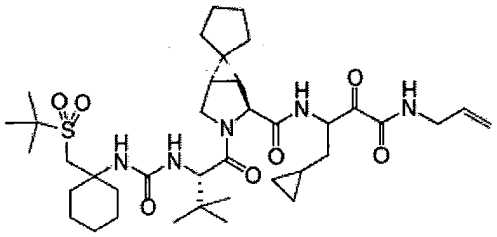


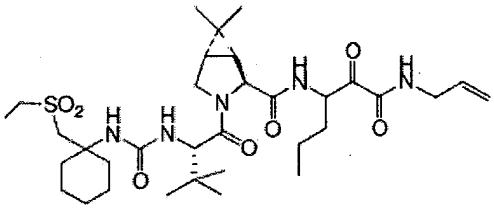


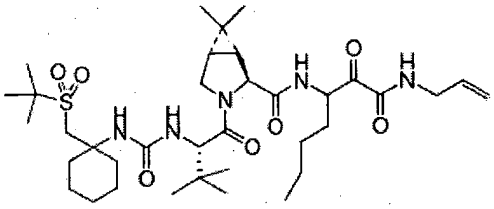


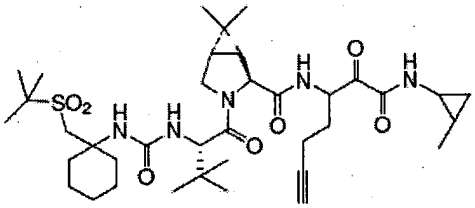


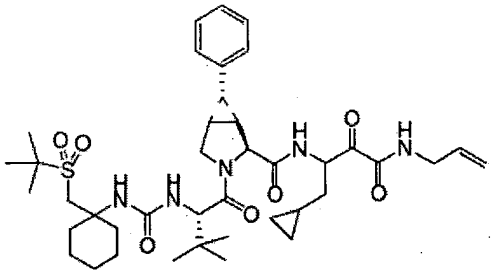


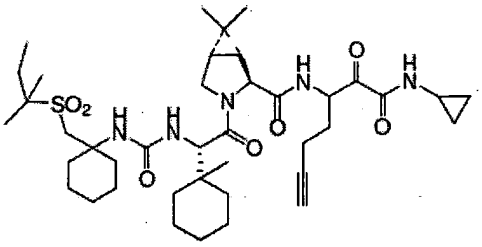


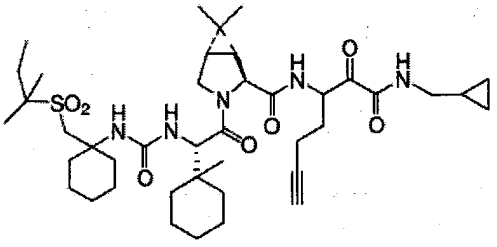


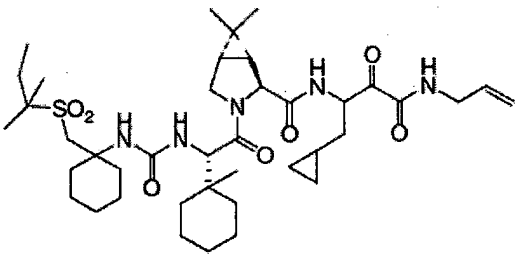


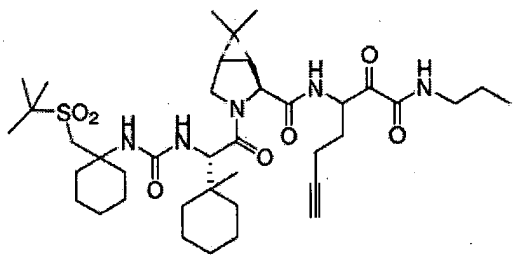


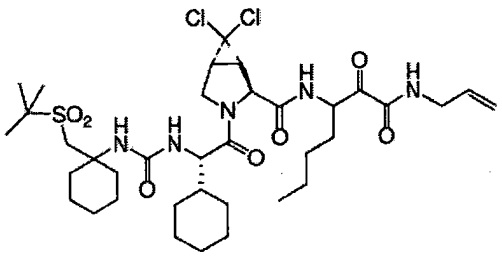


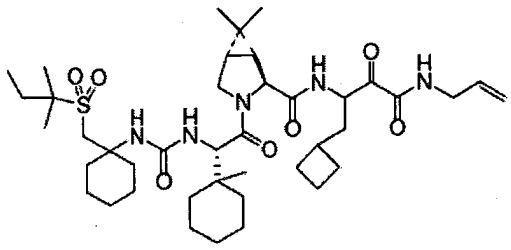


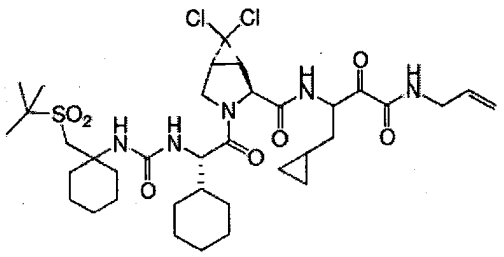


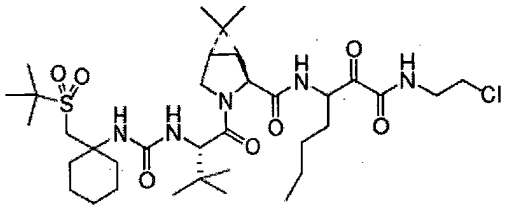


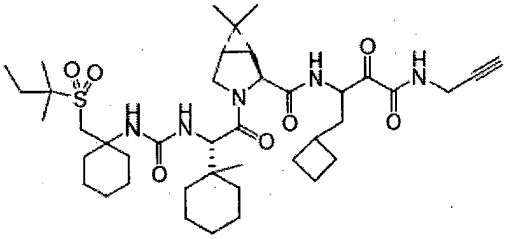


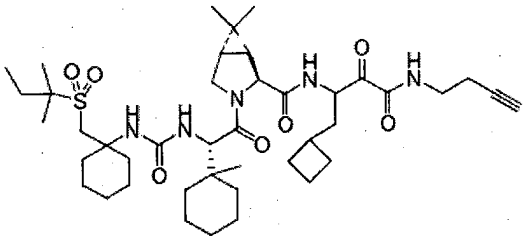


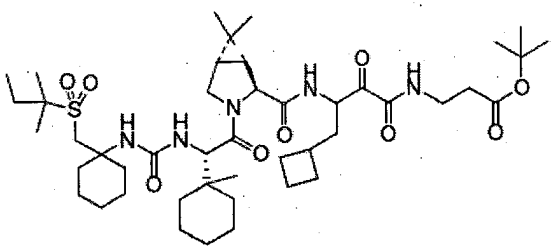


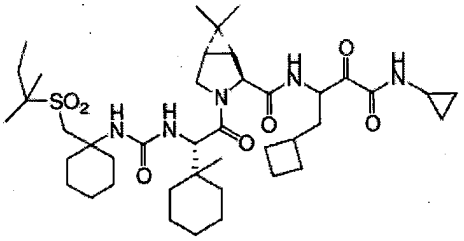


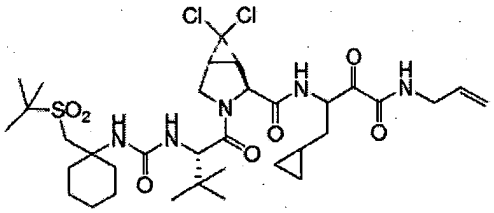


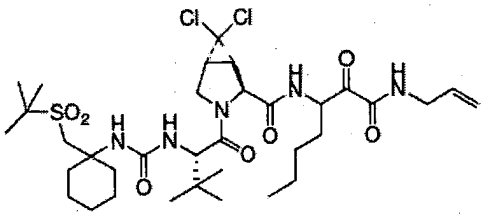


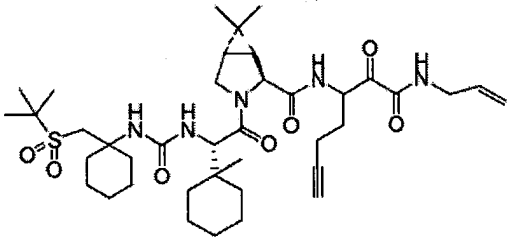


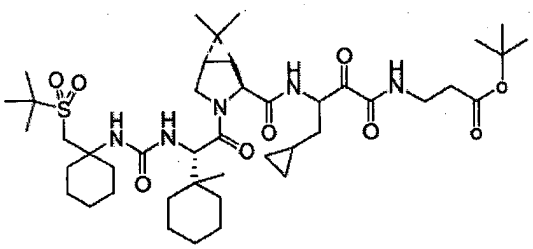


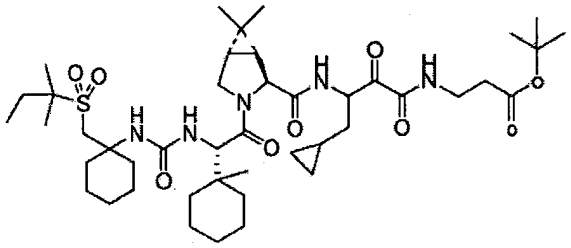


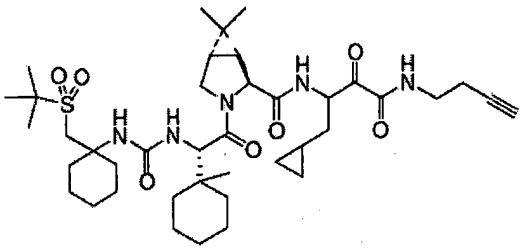


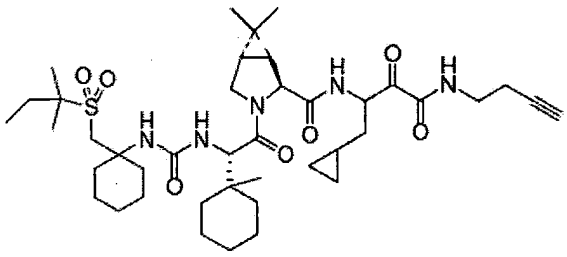


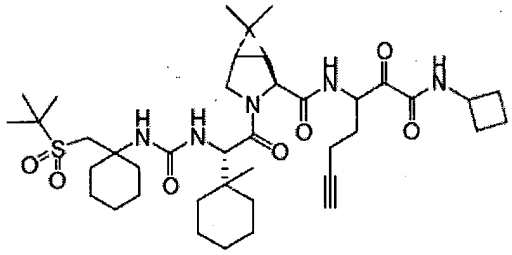


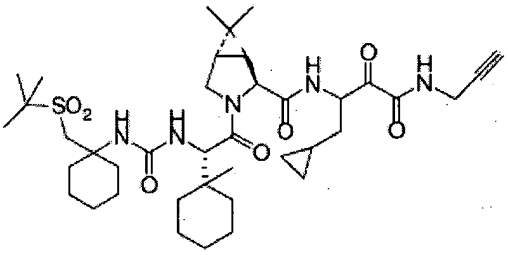


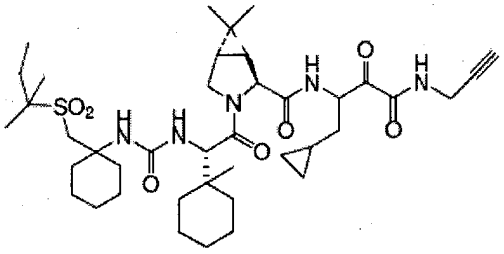


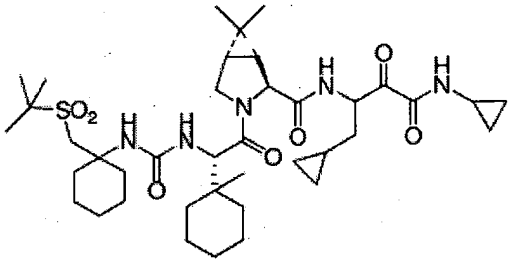


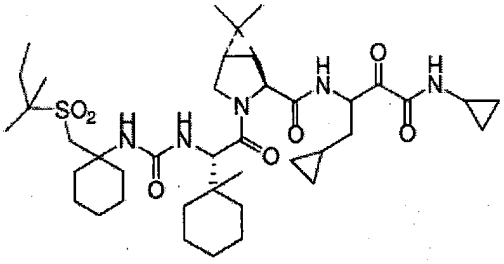


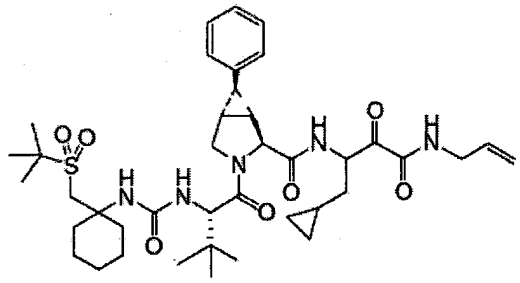


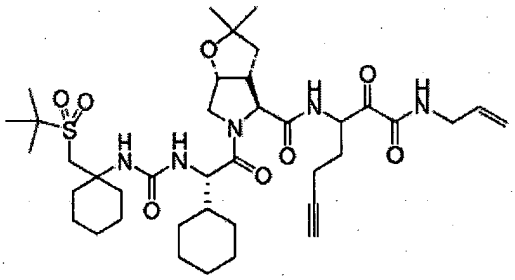


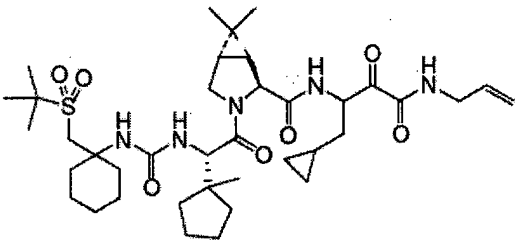


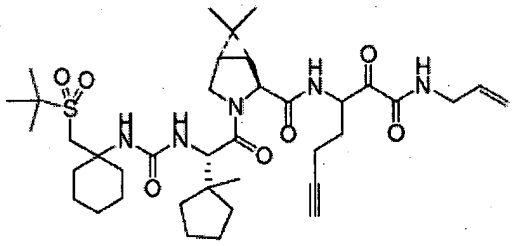


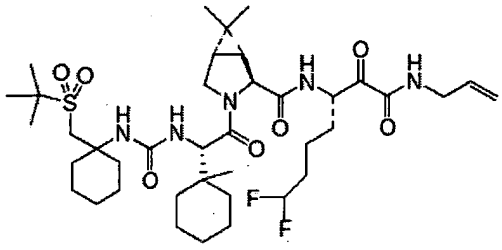


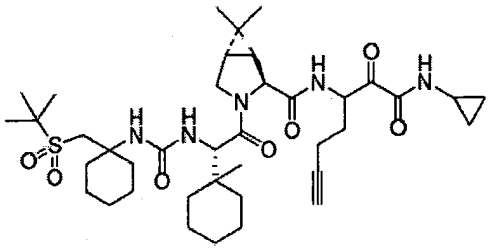


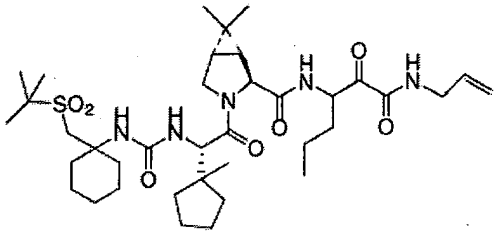


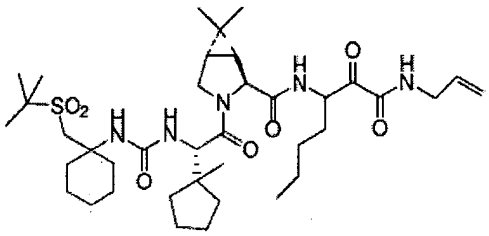


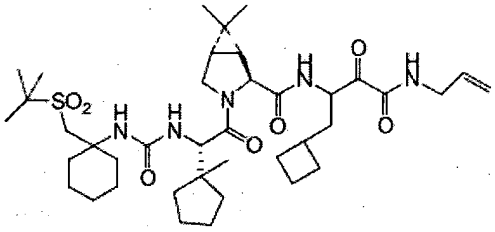


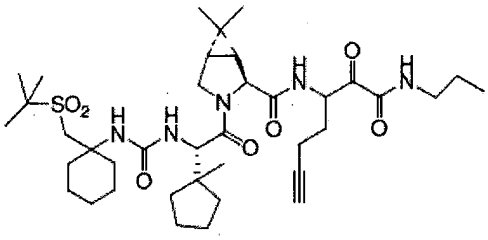


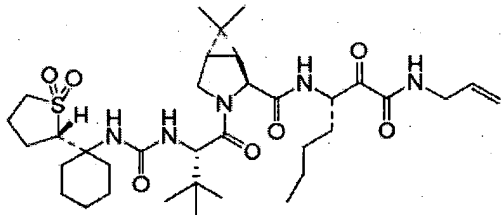


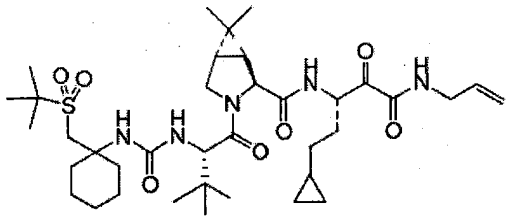


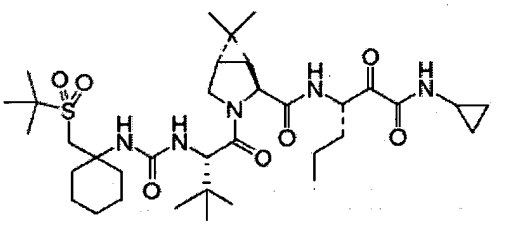


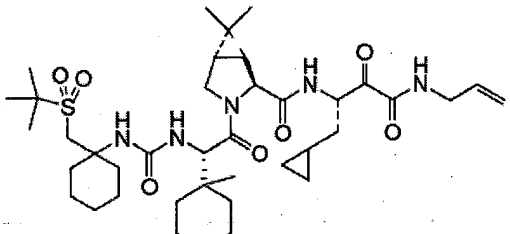


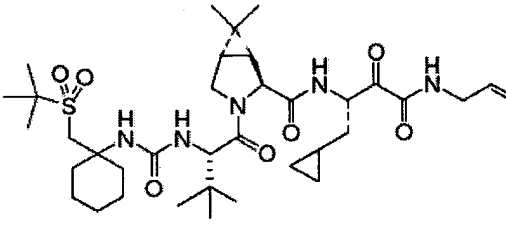


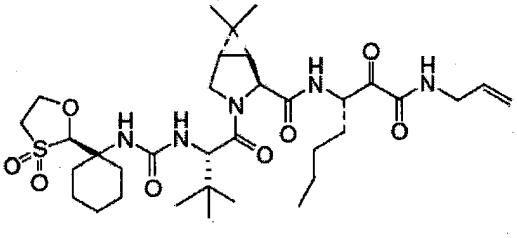


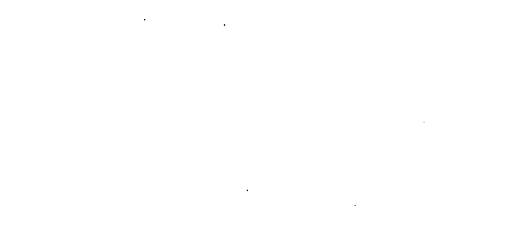




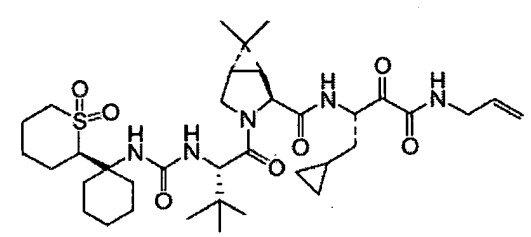


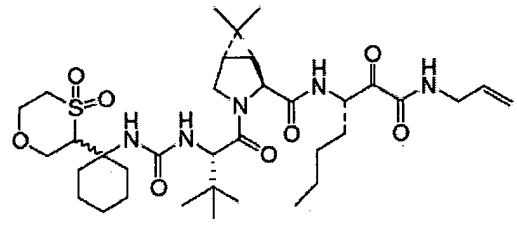


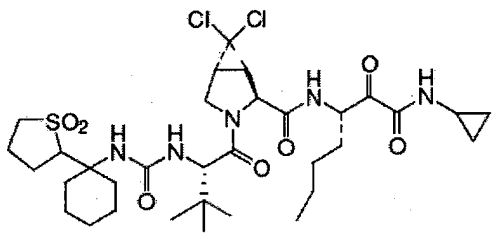


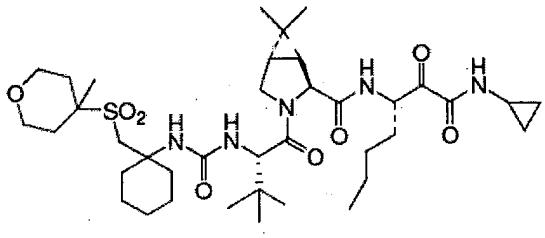


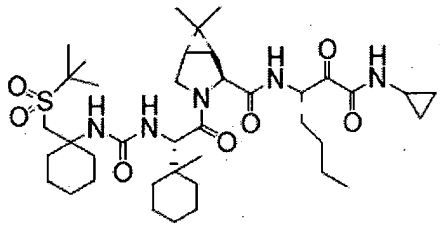


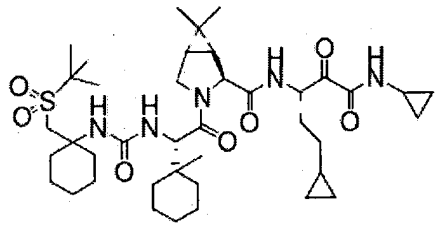


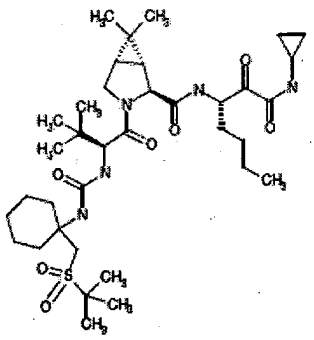


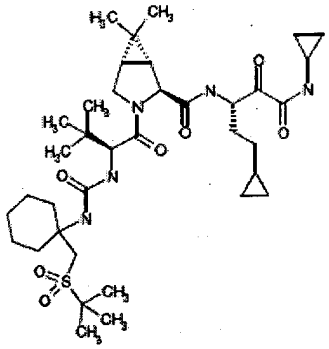




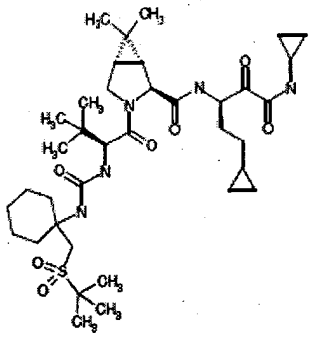








e

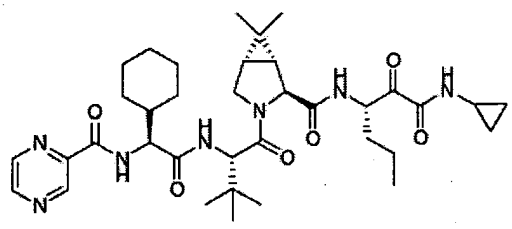


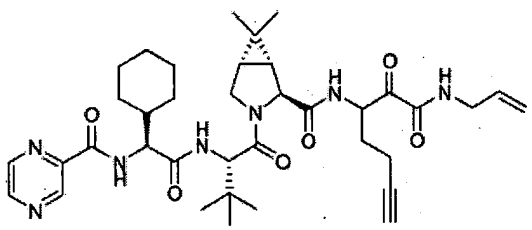
;

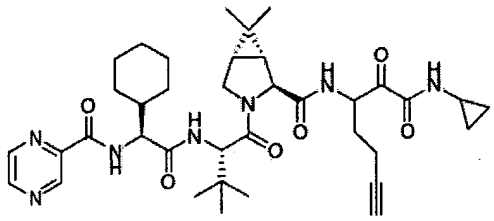
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

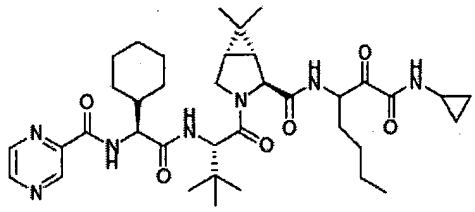
Compostos de fórmula XV são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/007.910 depositado em 9 de Dezembro de 2004. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

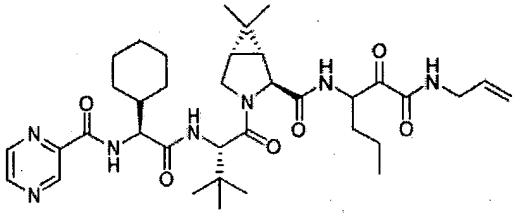
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/007.910 são:

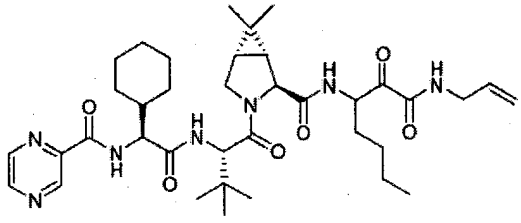


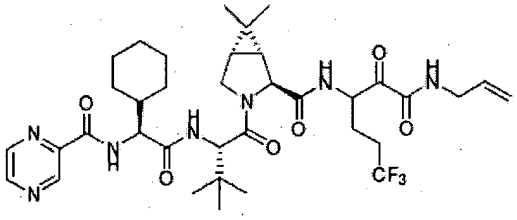


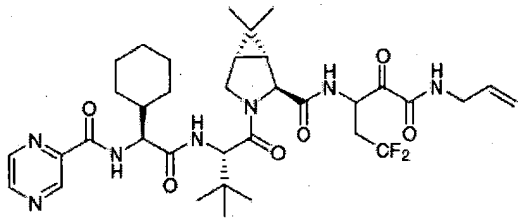


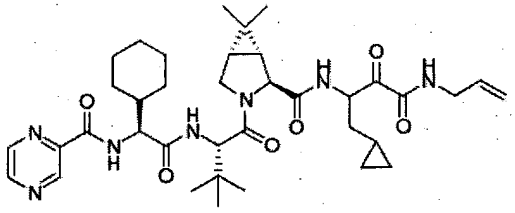


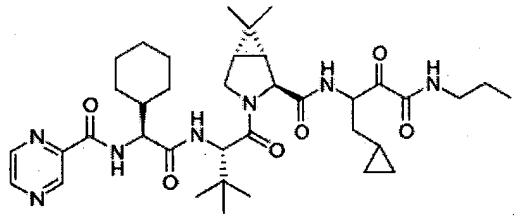


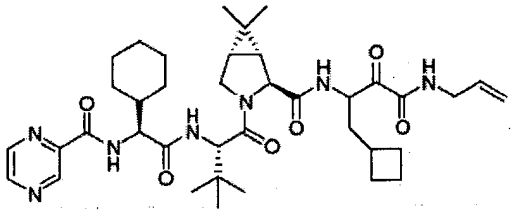


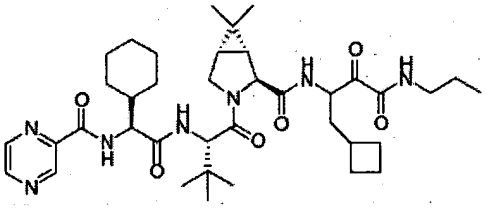

CF3

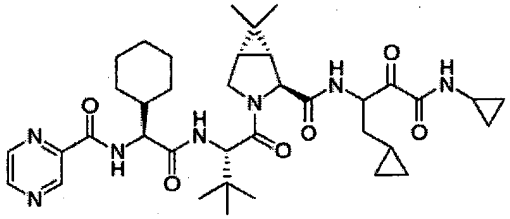

CF2

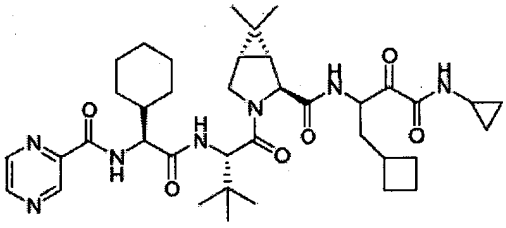


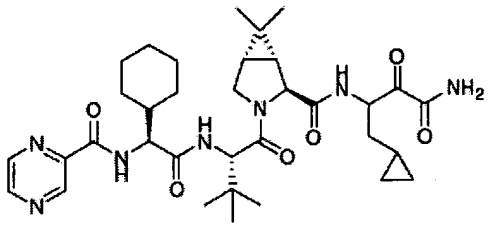


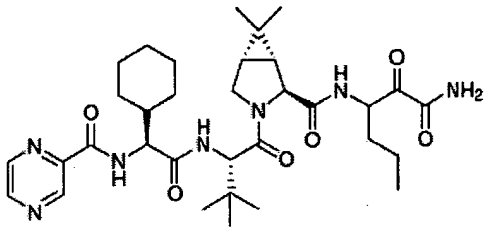


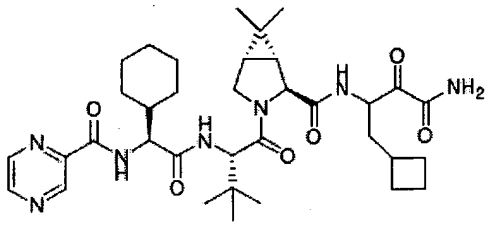


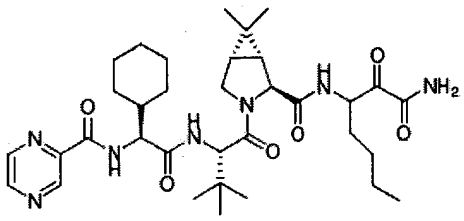


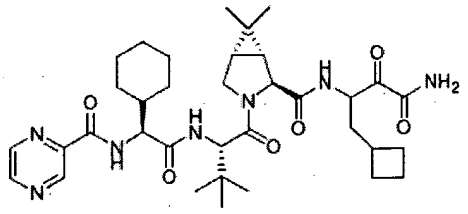


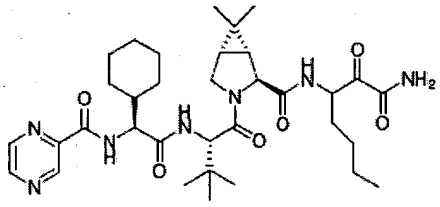


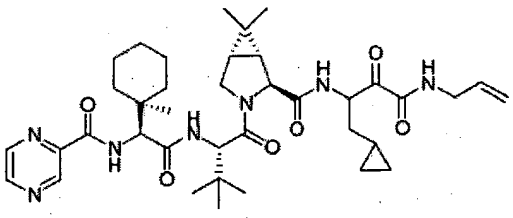


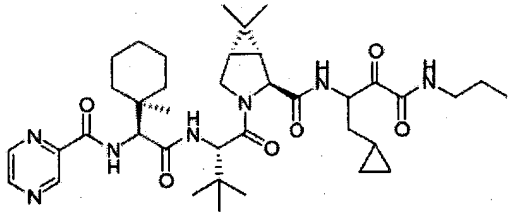


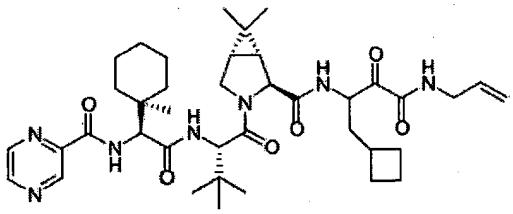


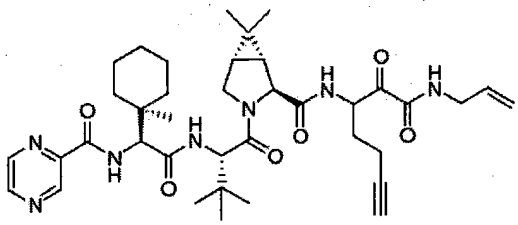


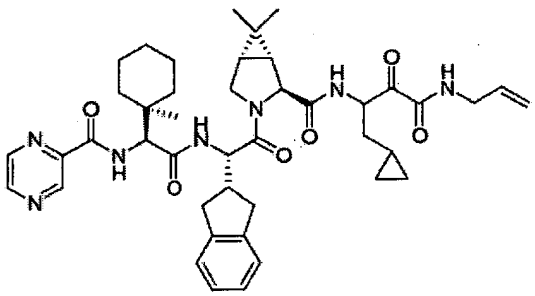


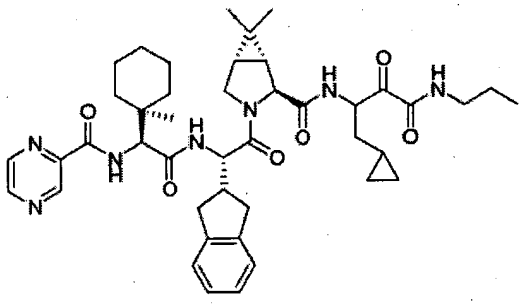


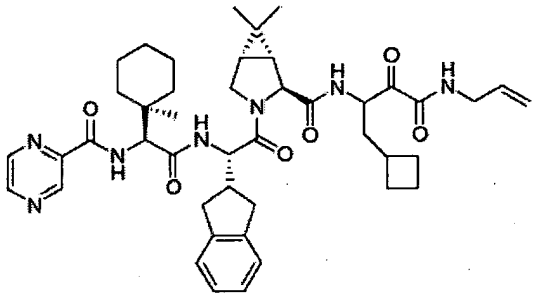


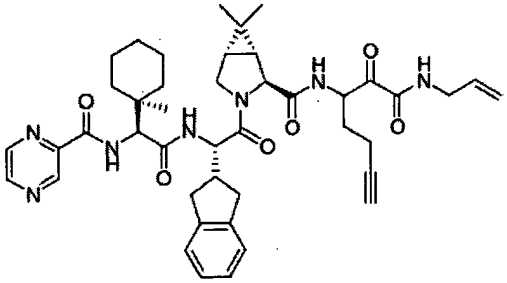


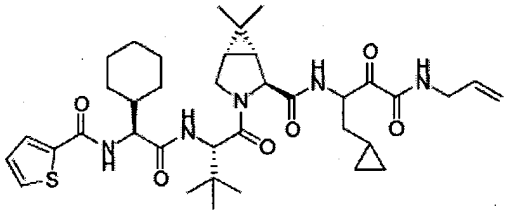


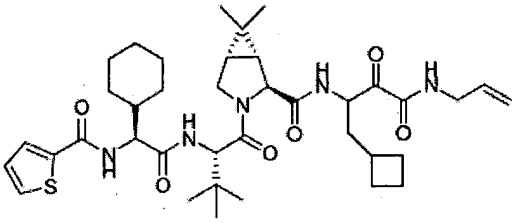


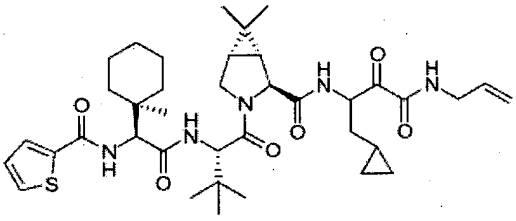


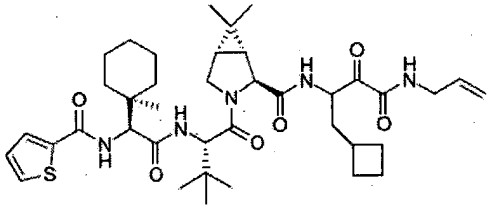


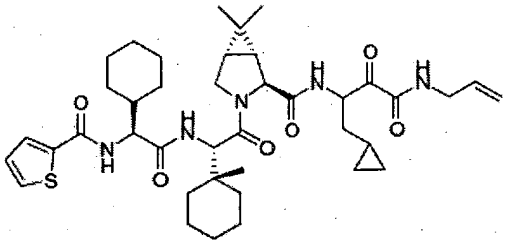


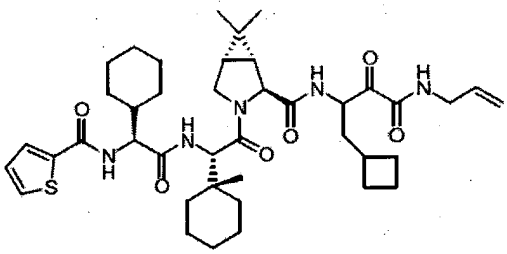


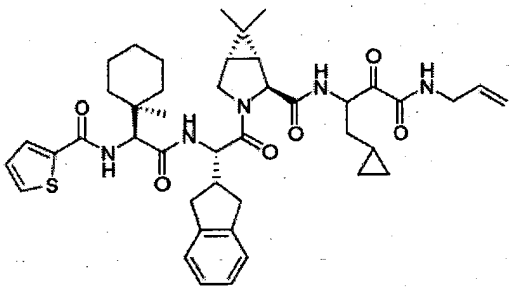


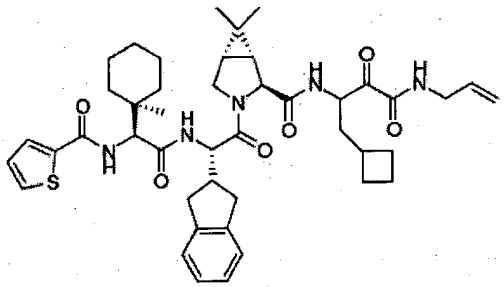


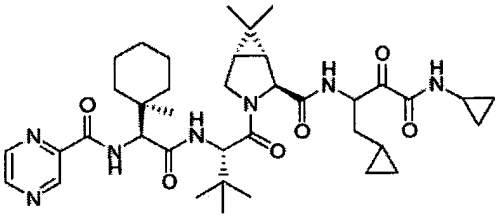


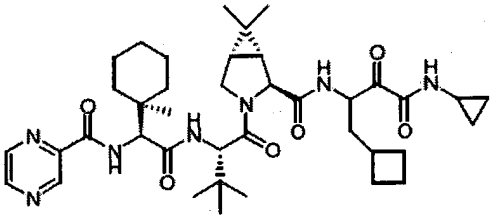


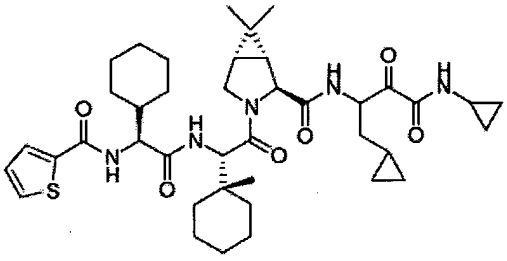


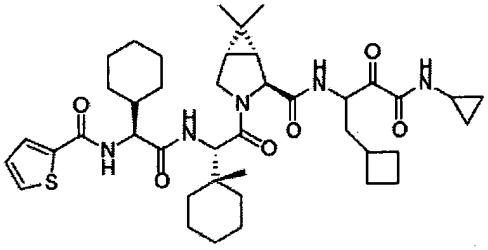


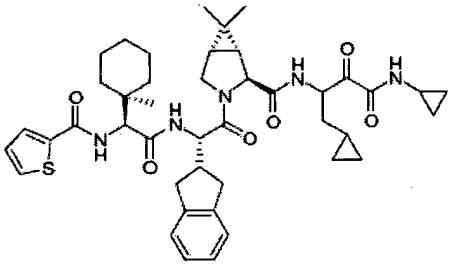


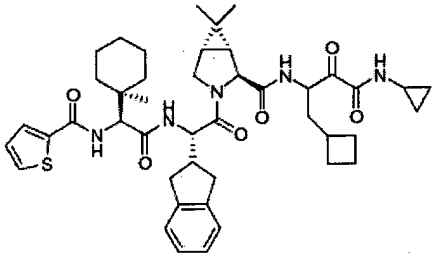


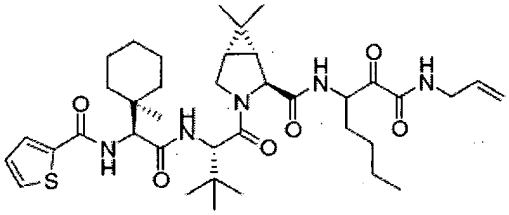


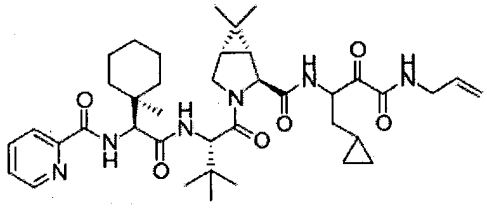


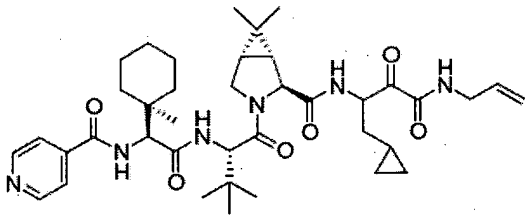


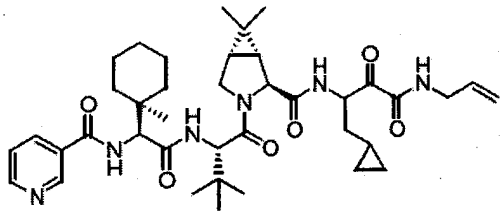


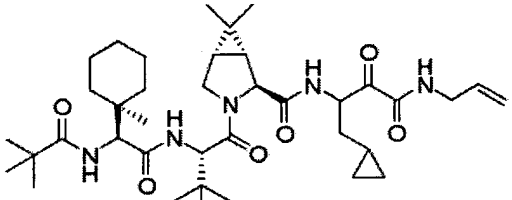


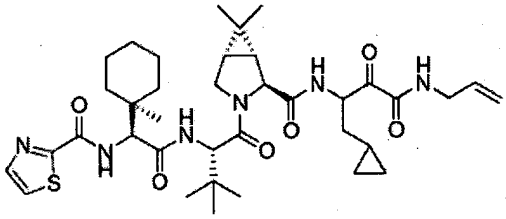


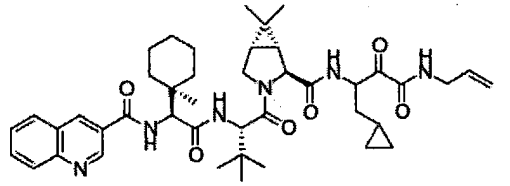


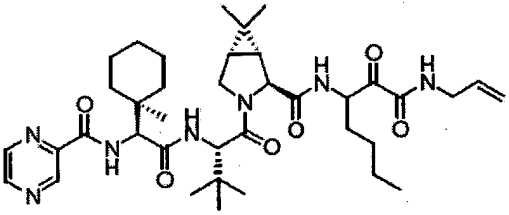


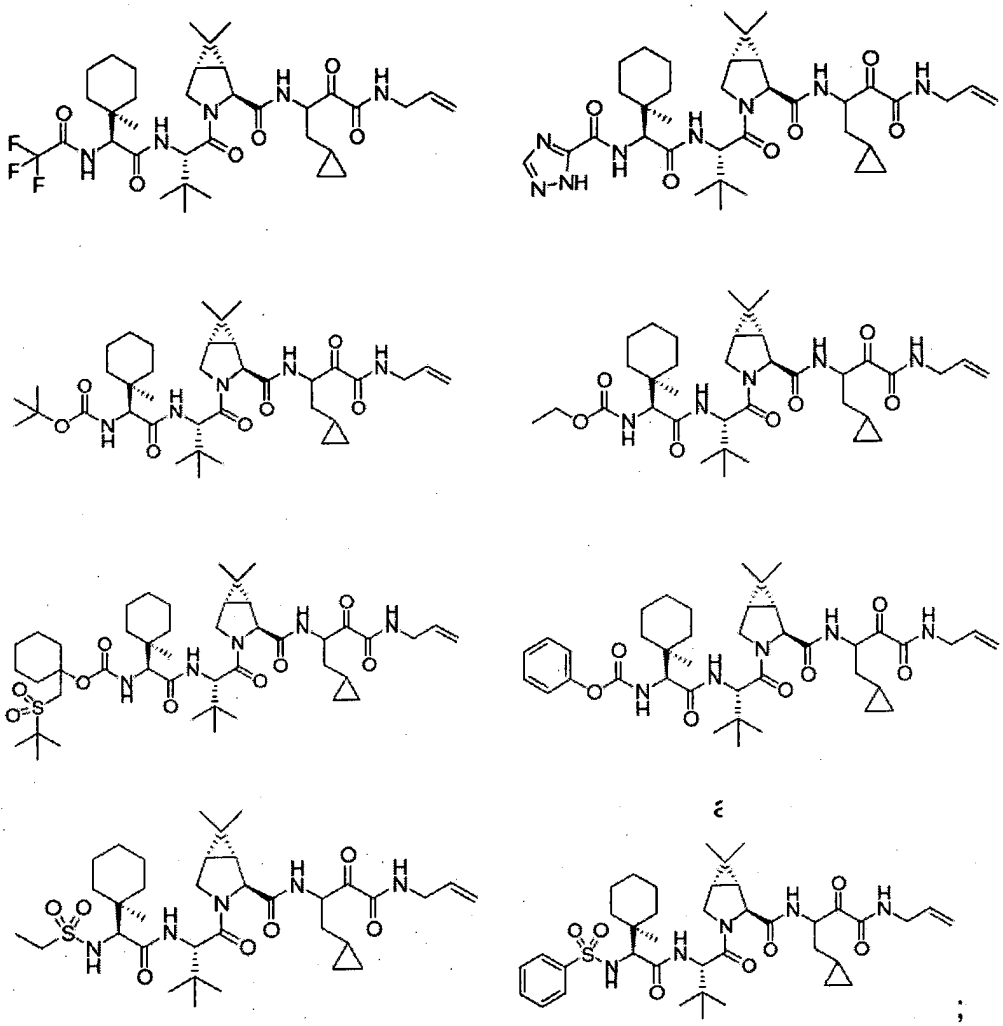








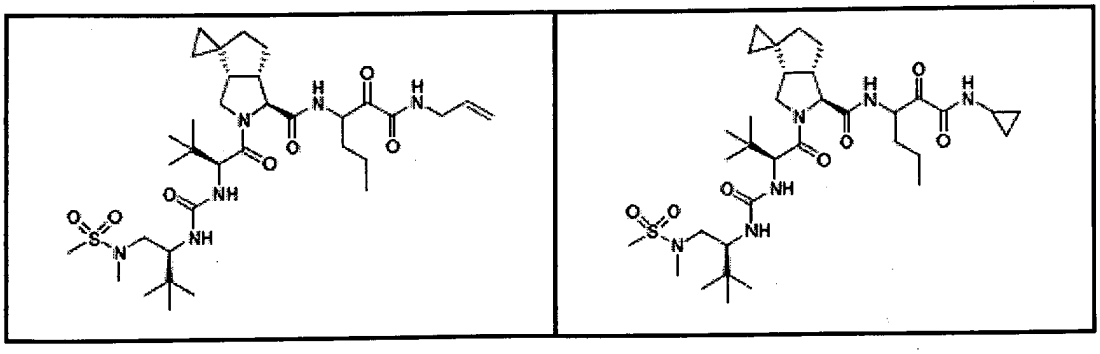


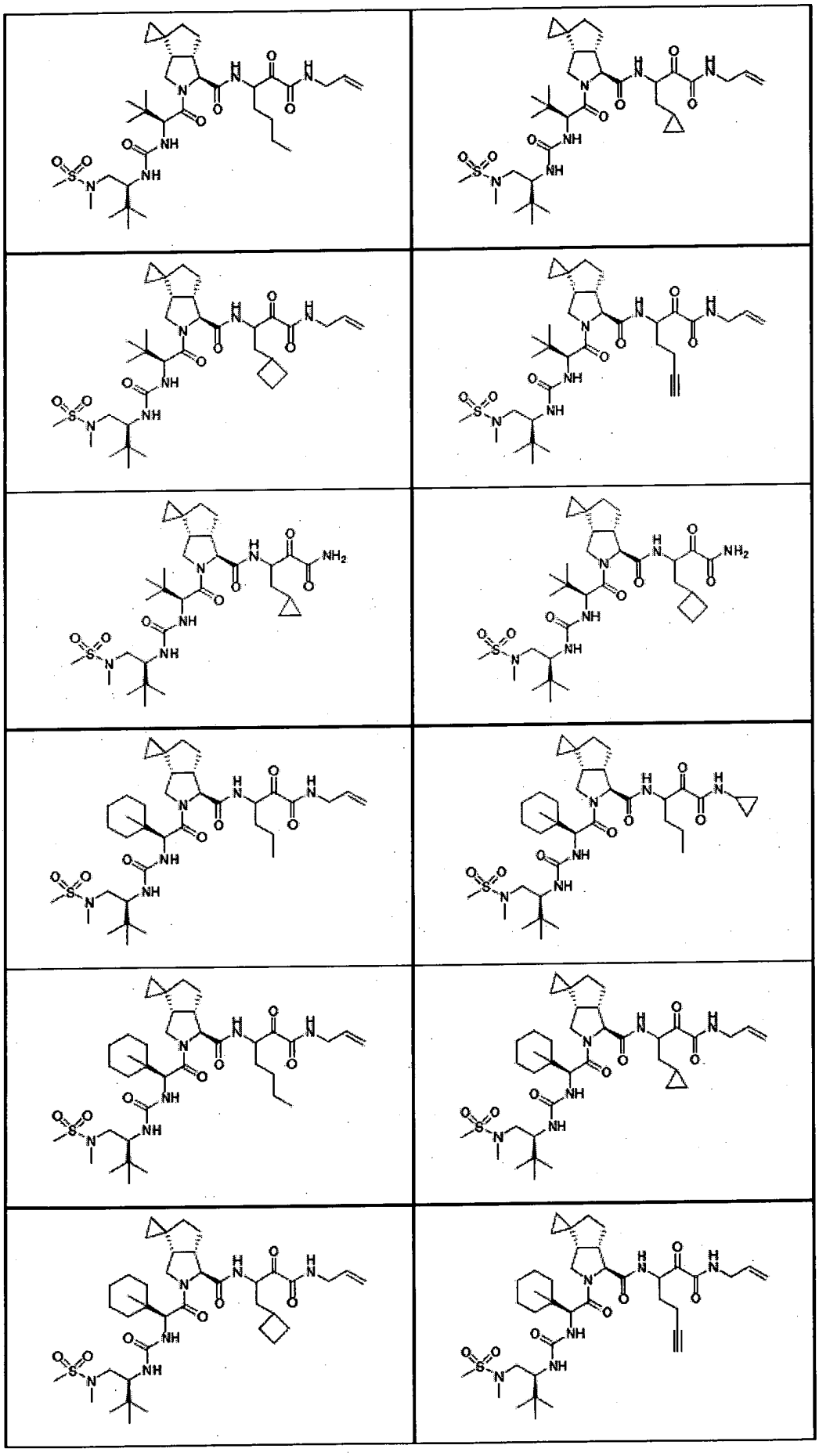


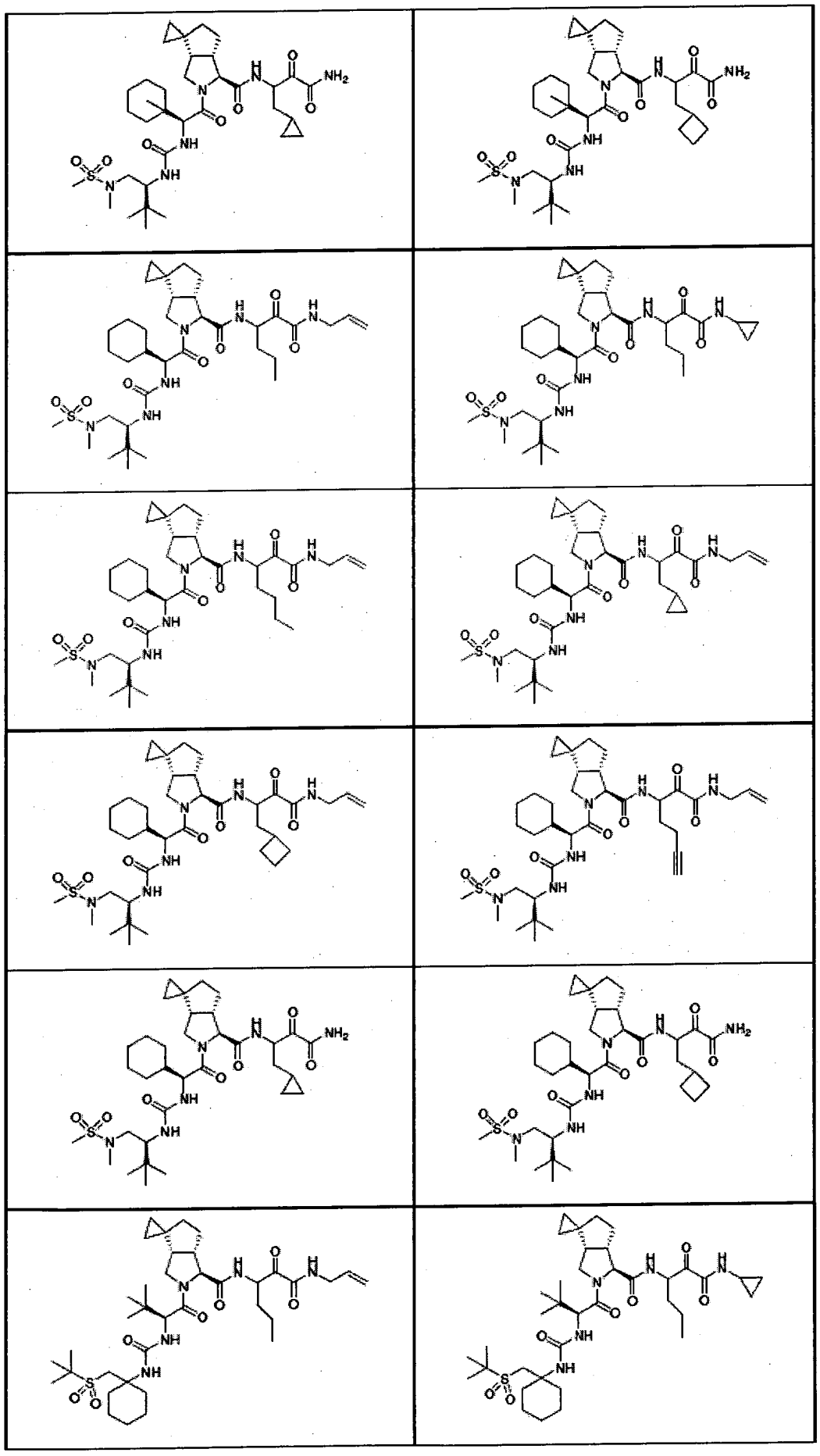
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

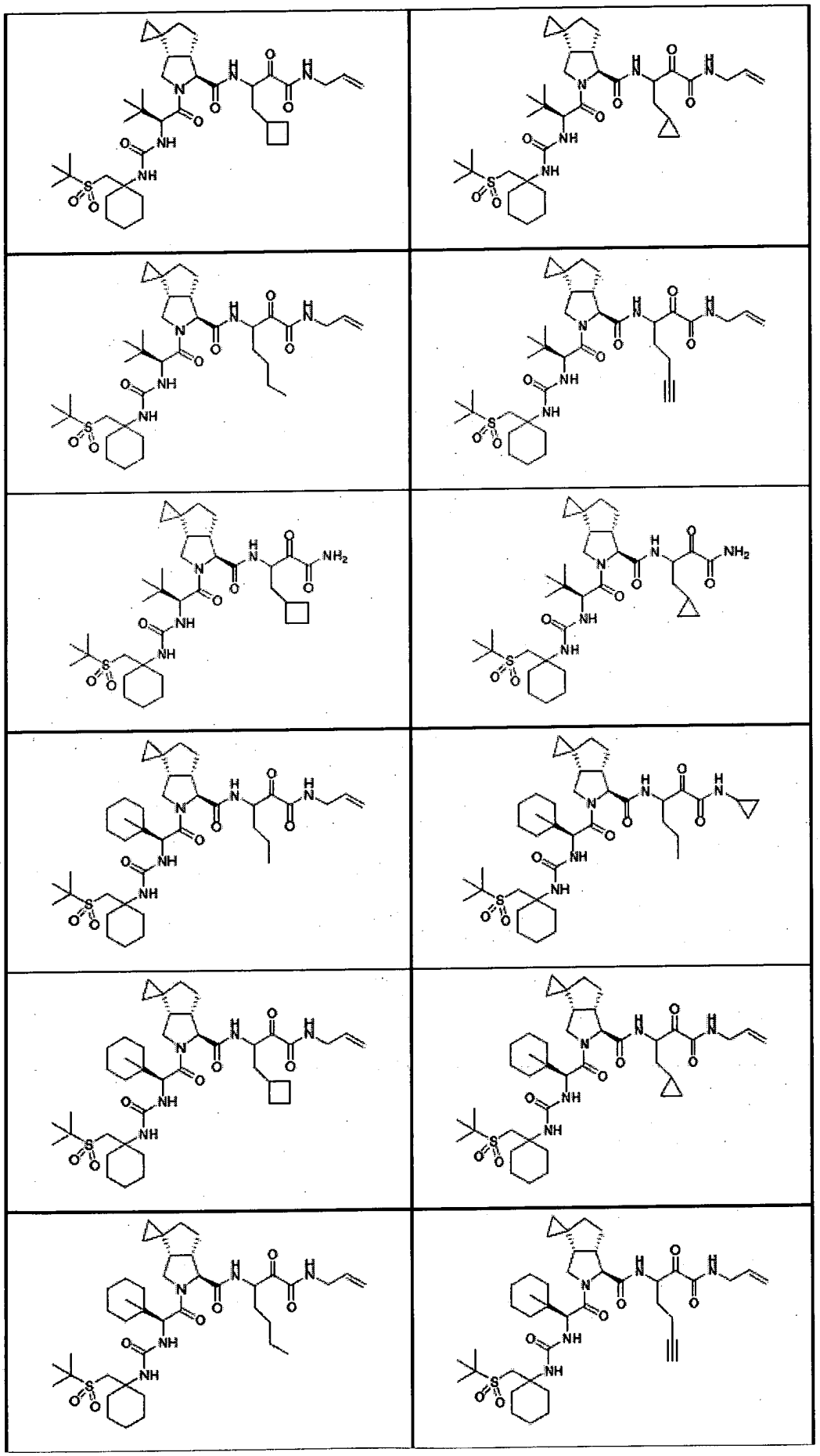
Compostos de fórmula XVI são descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/064.757 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

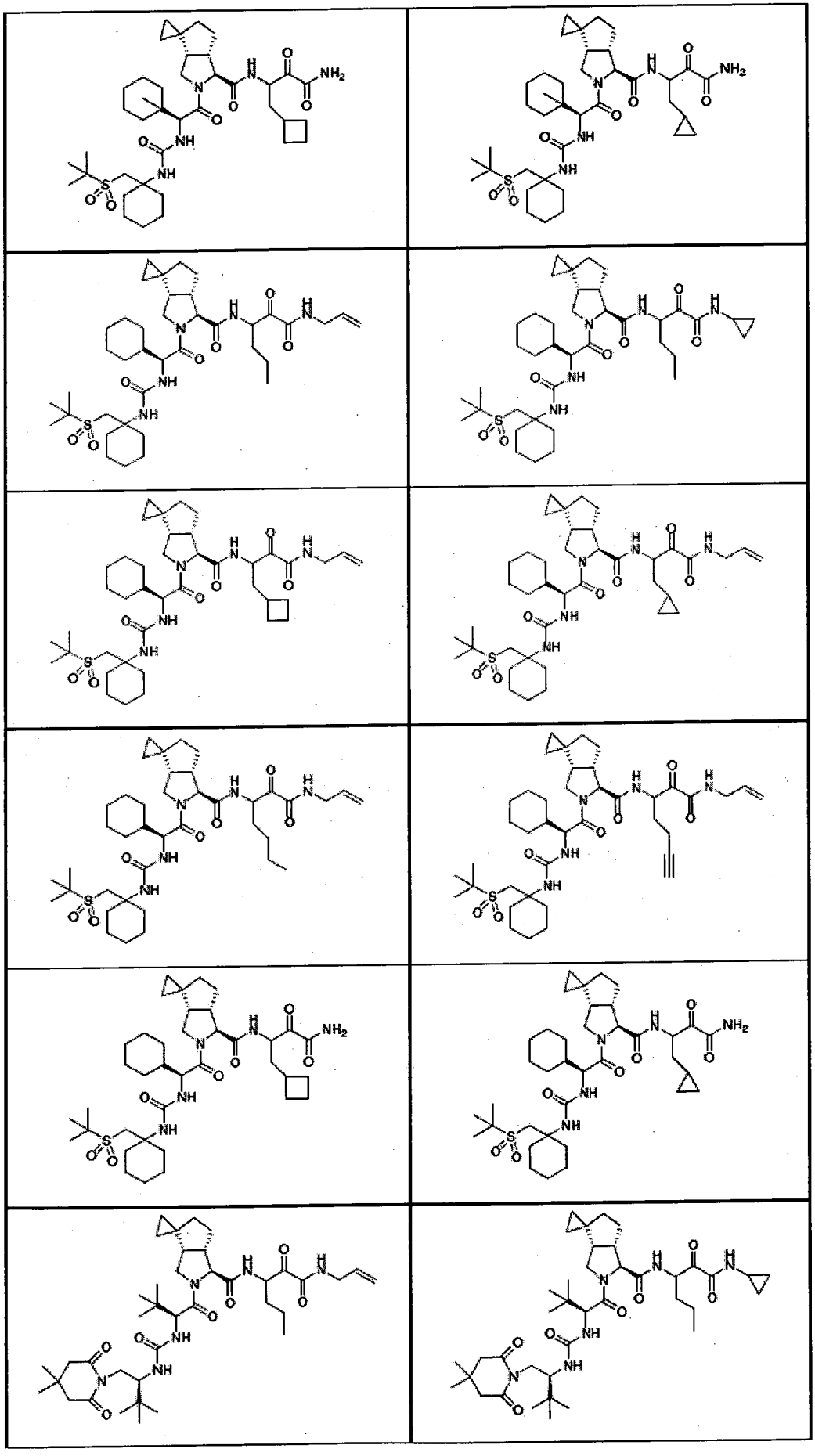
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/064.757 são:

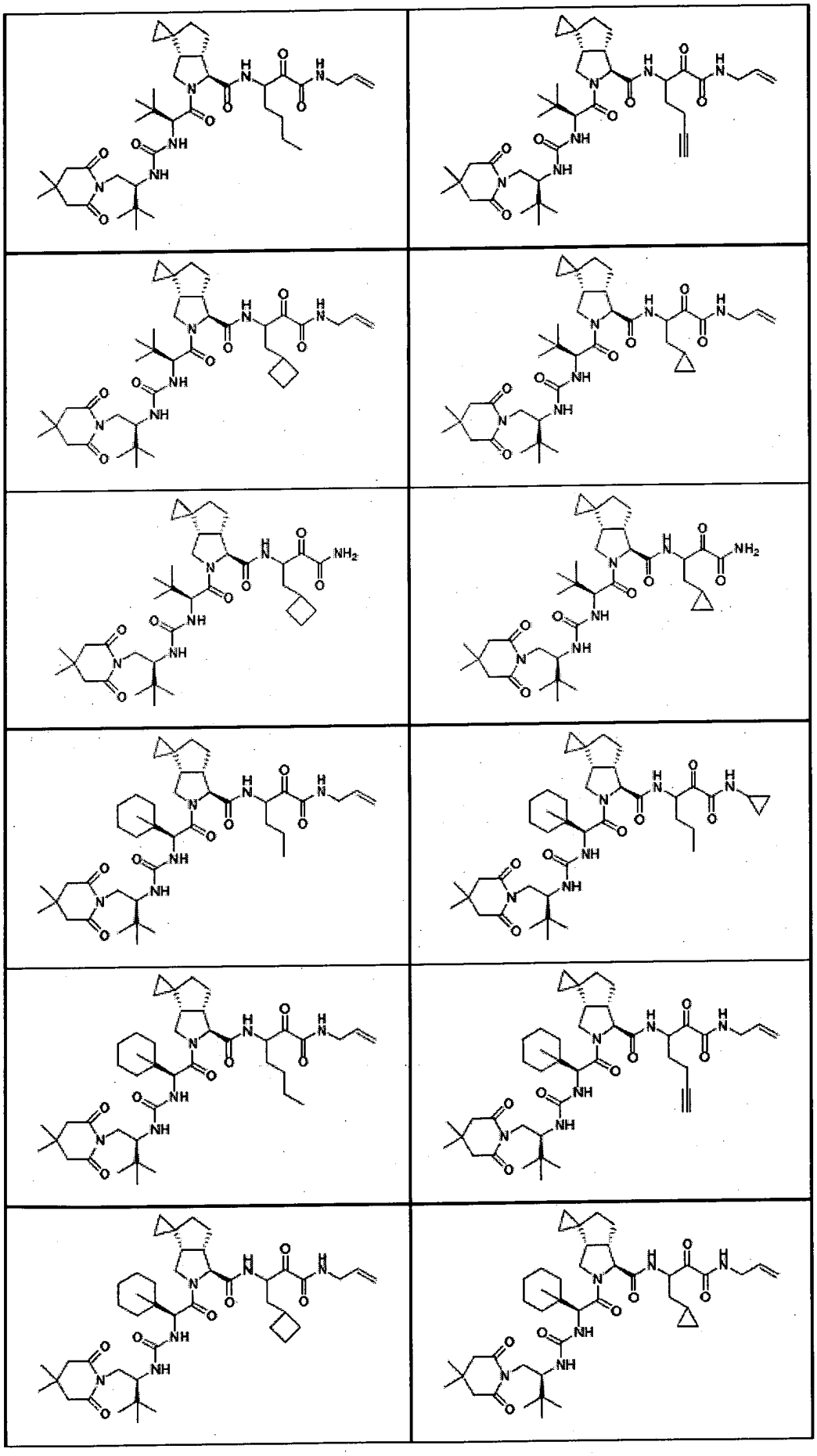


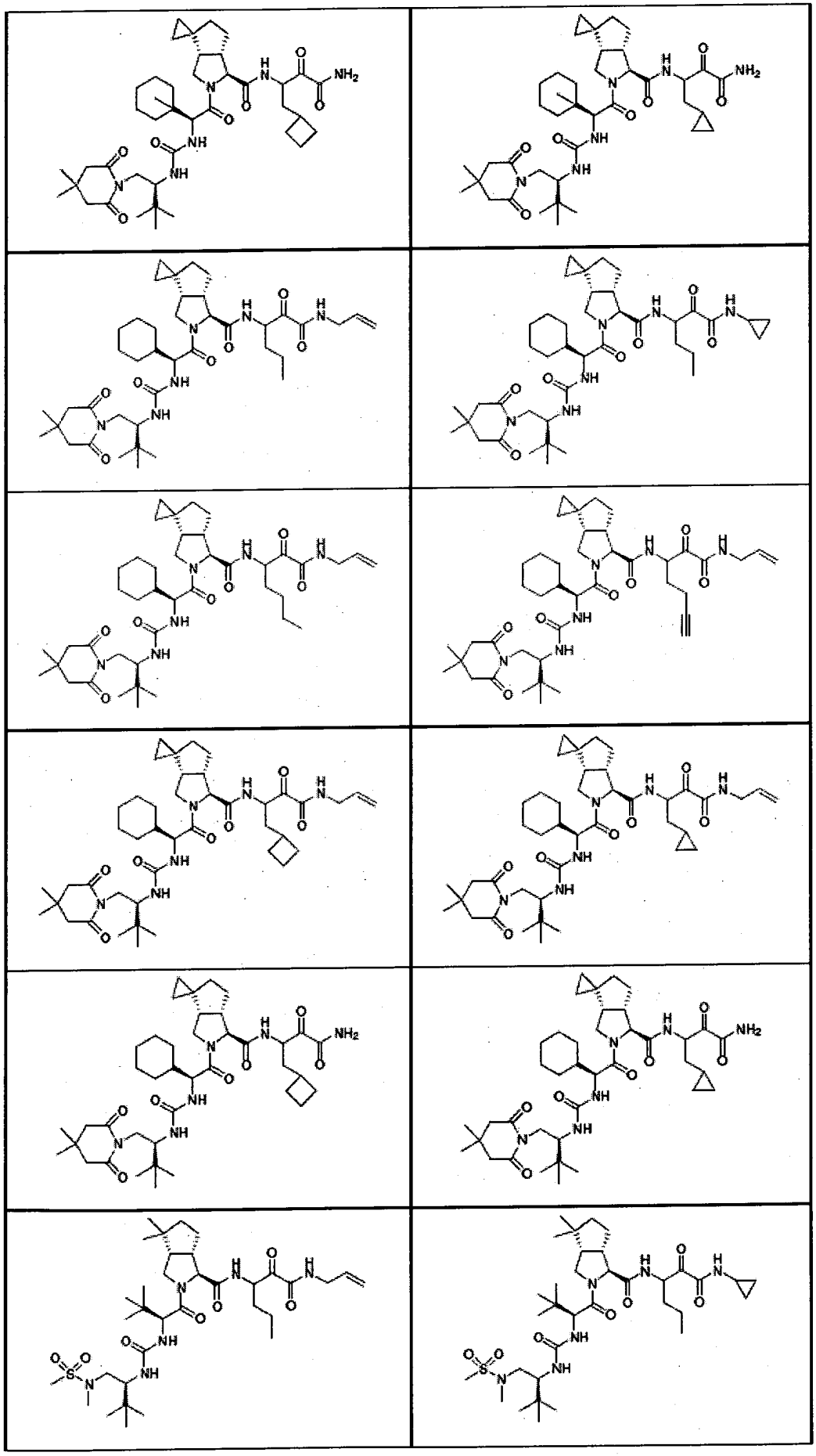


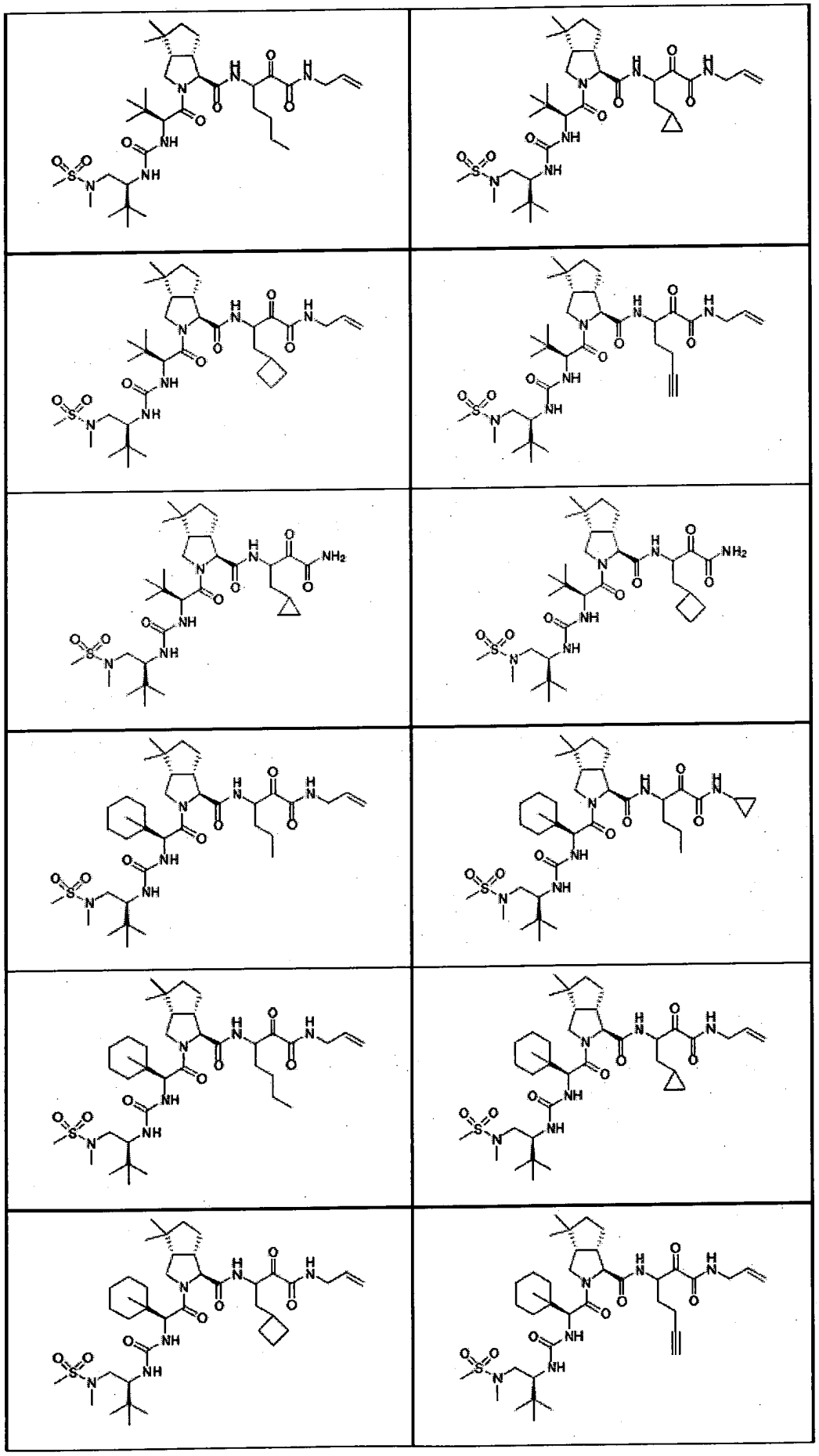


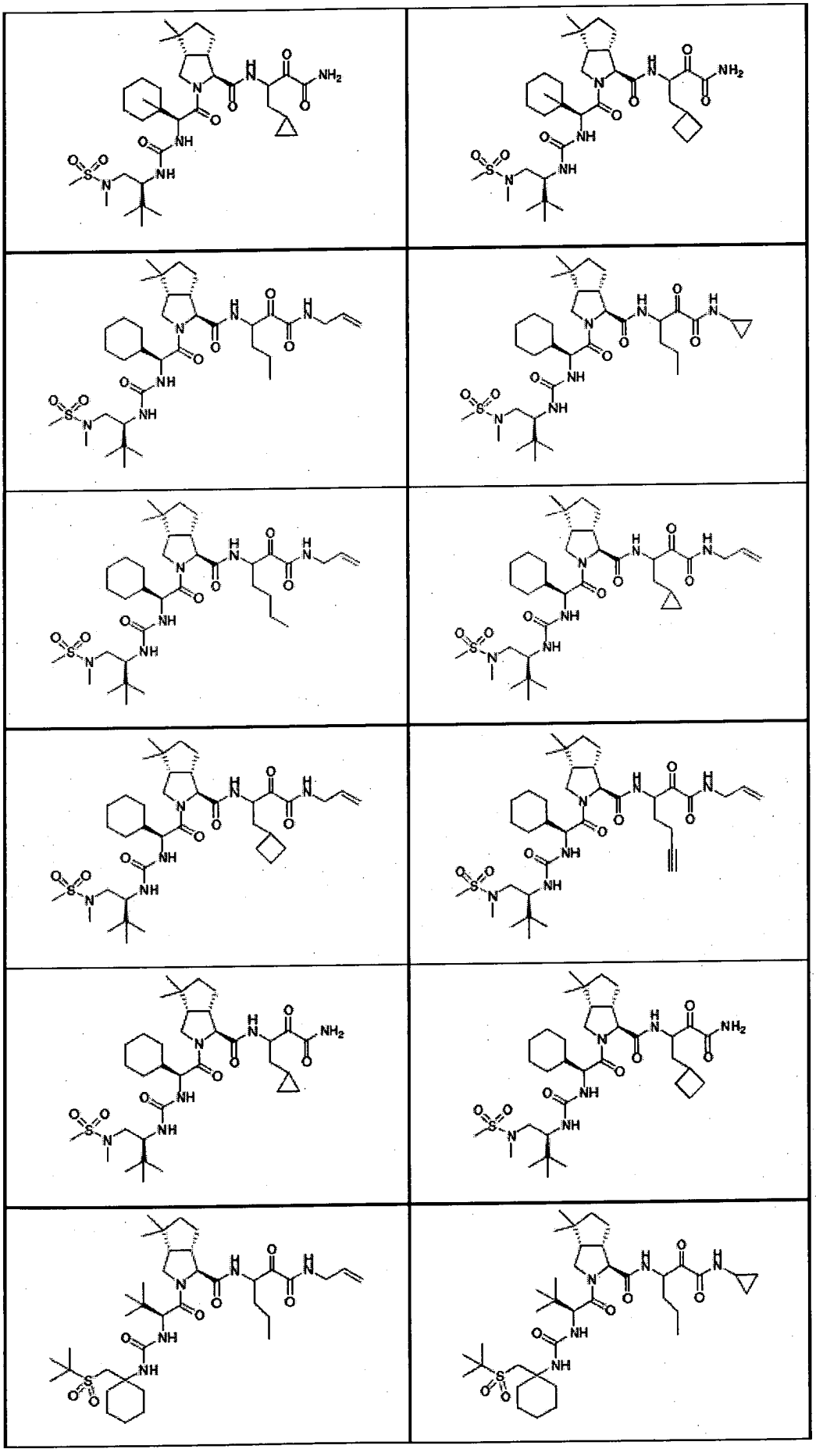


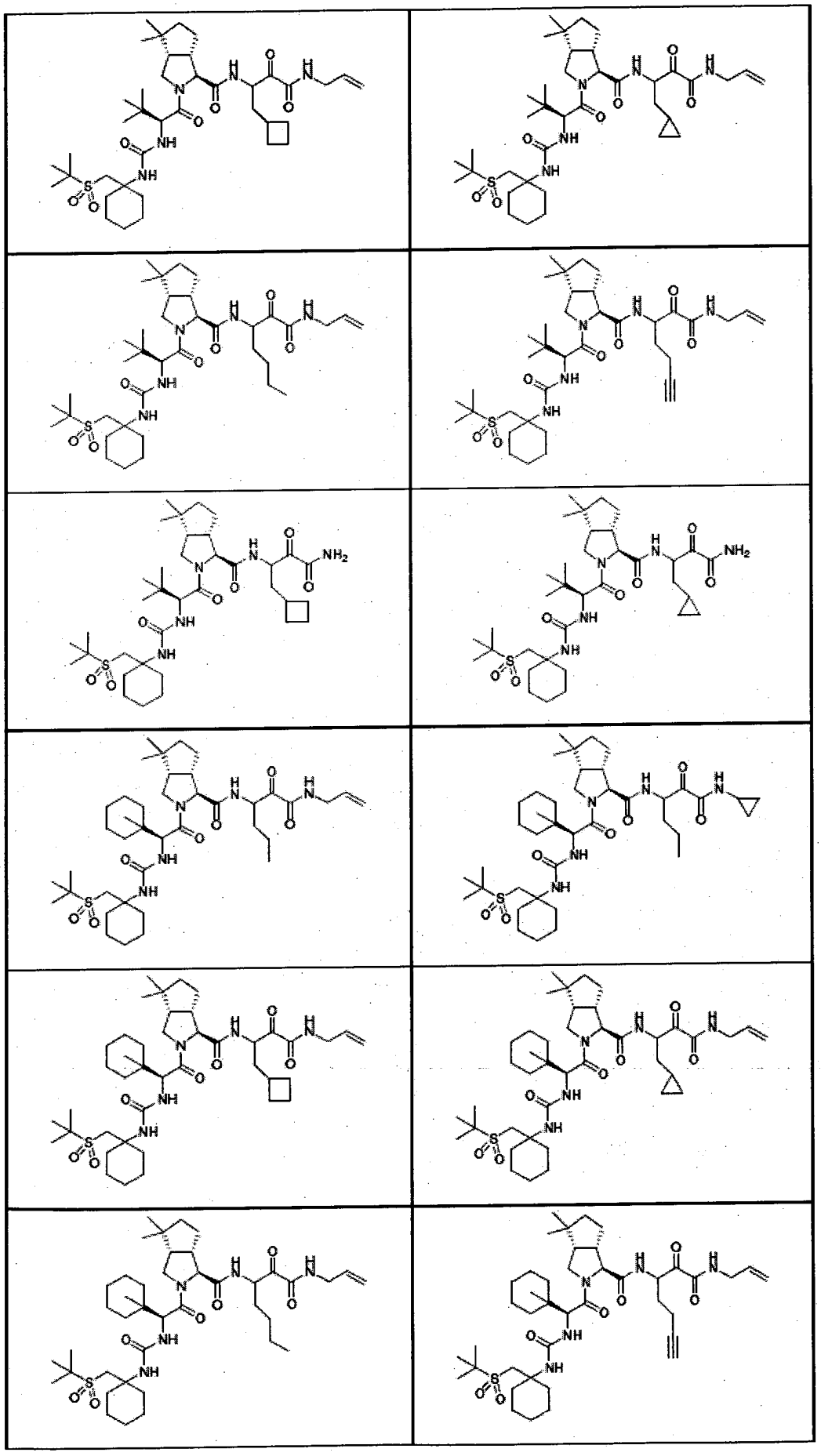


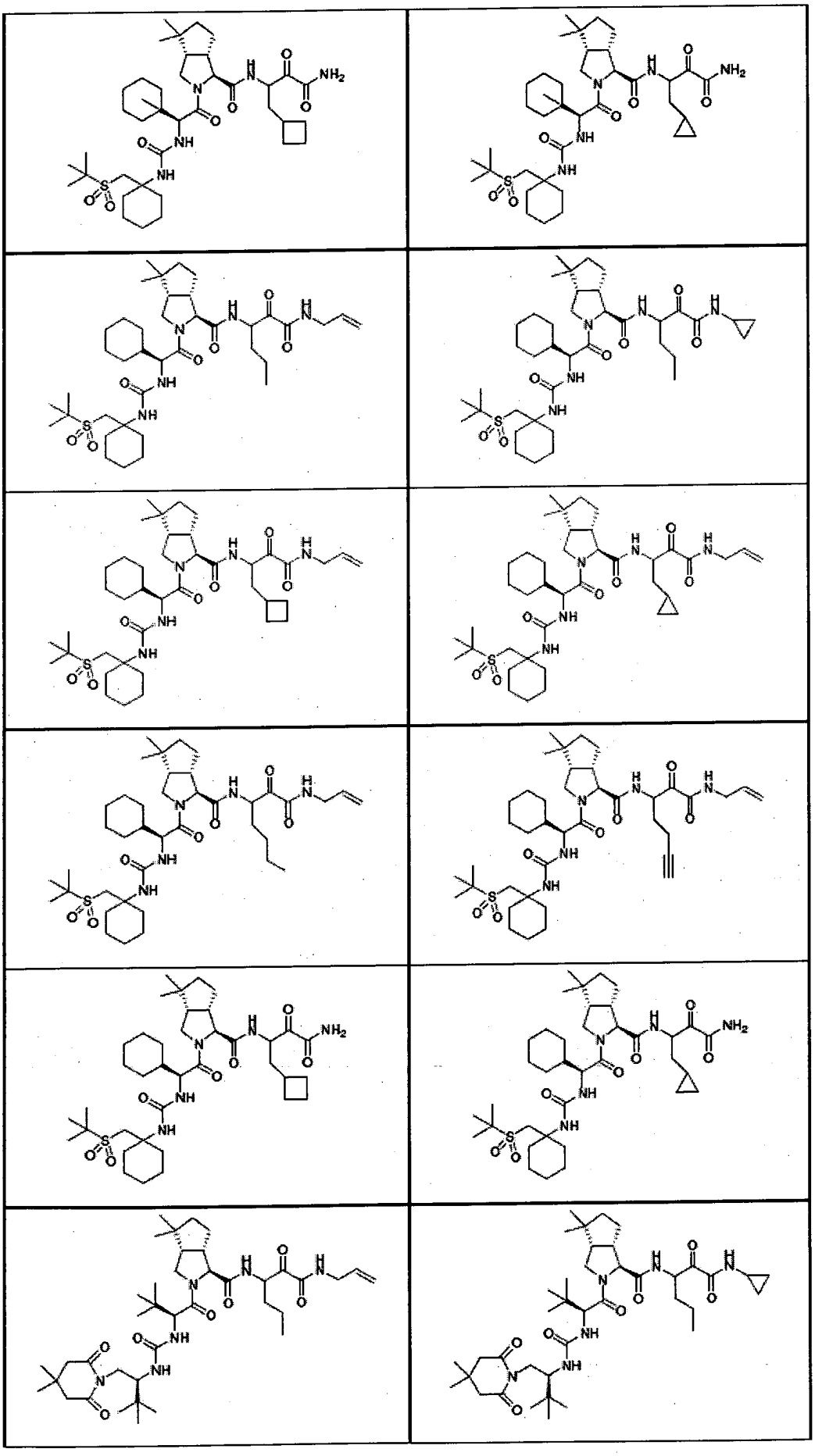


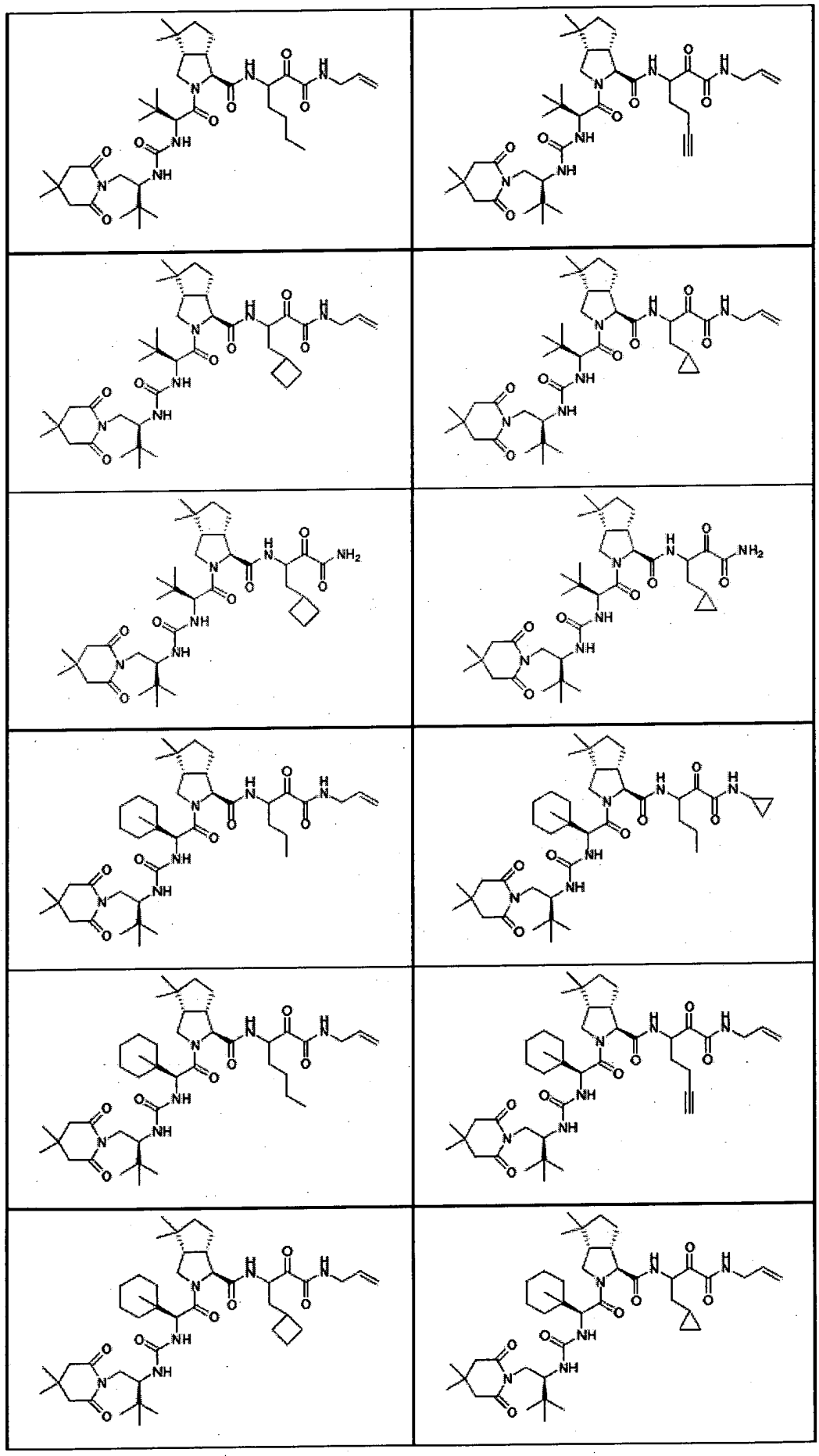


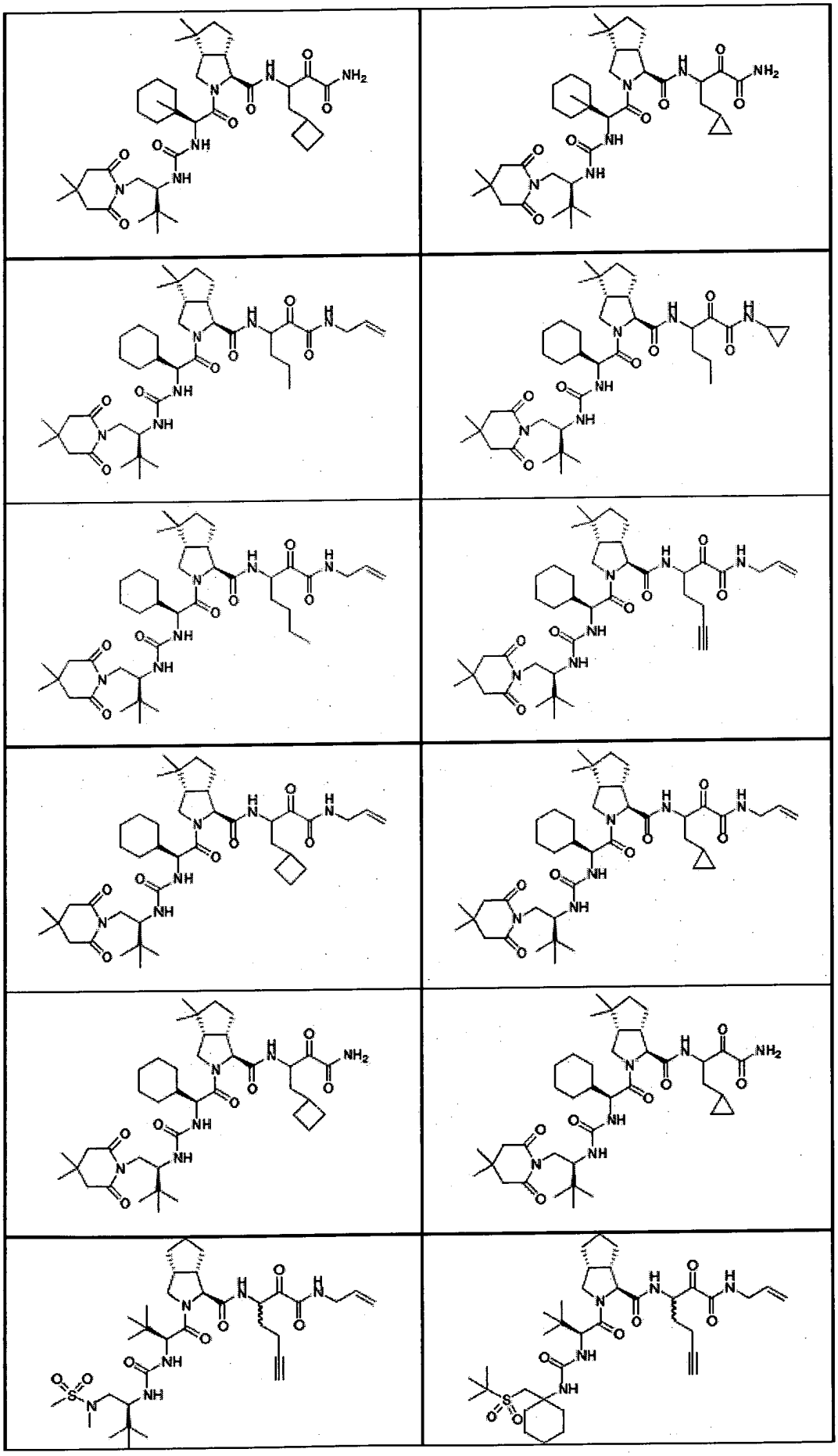


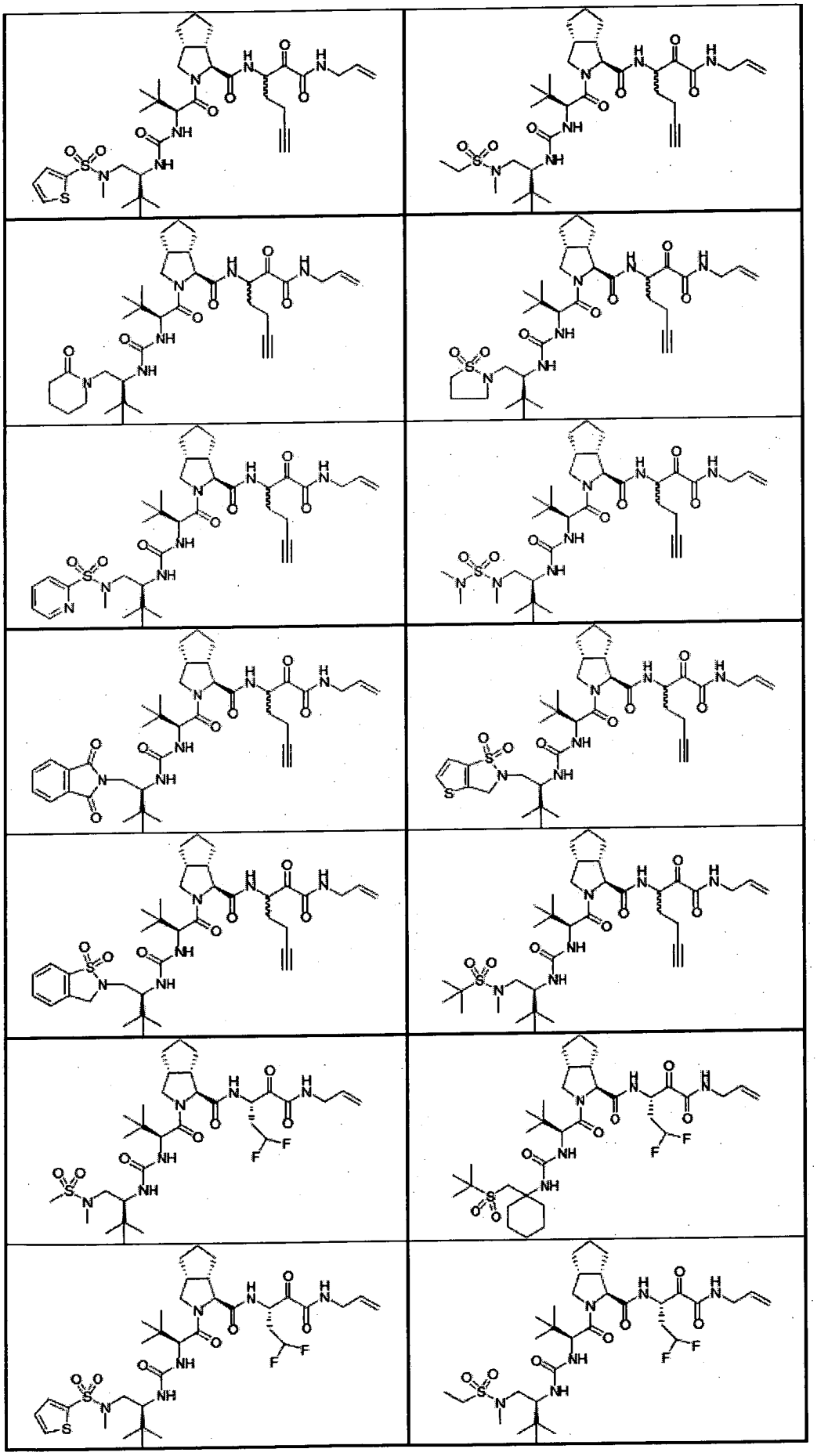


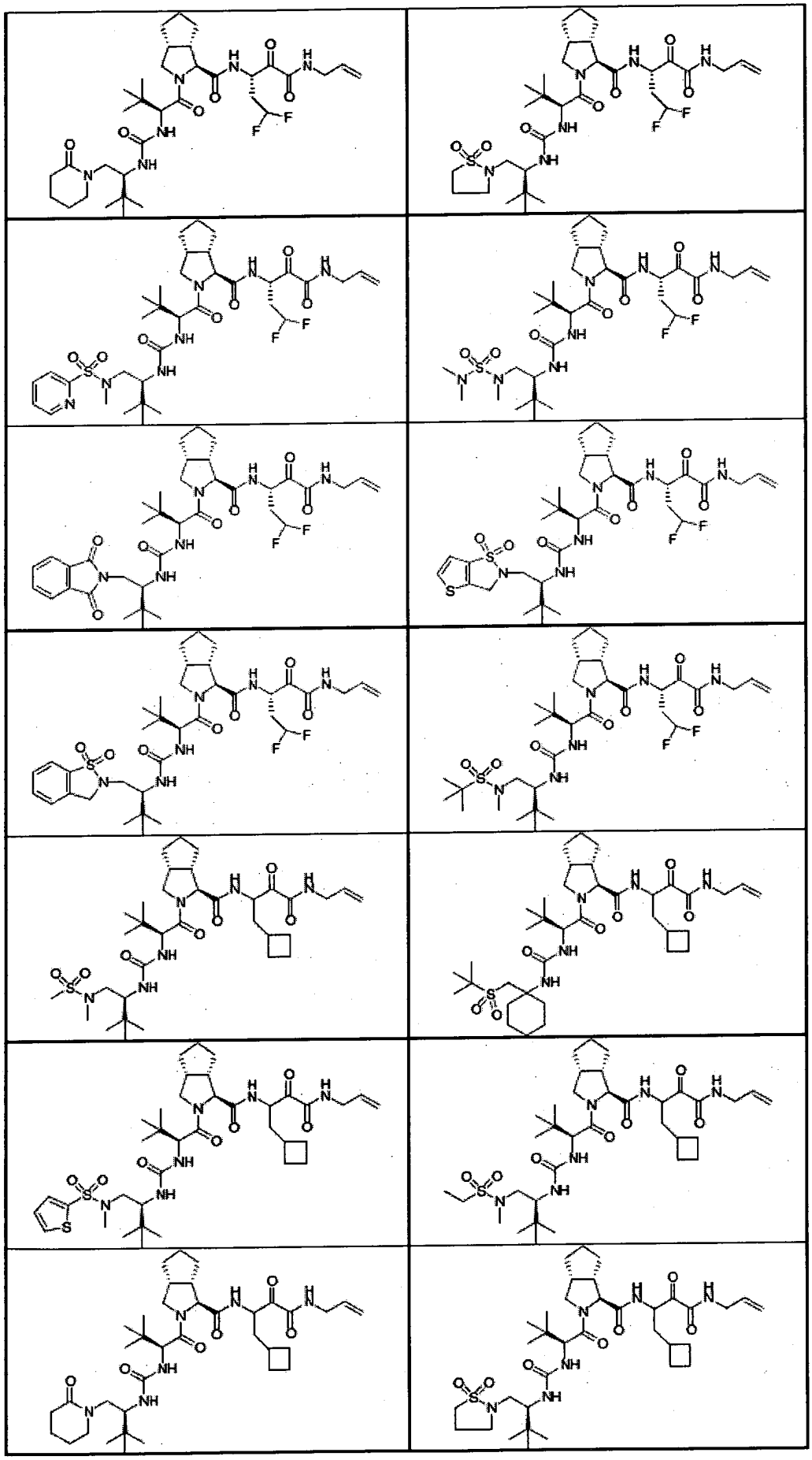


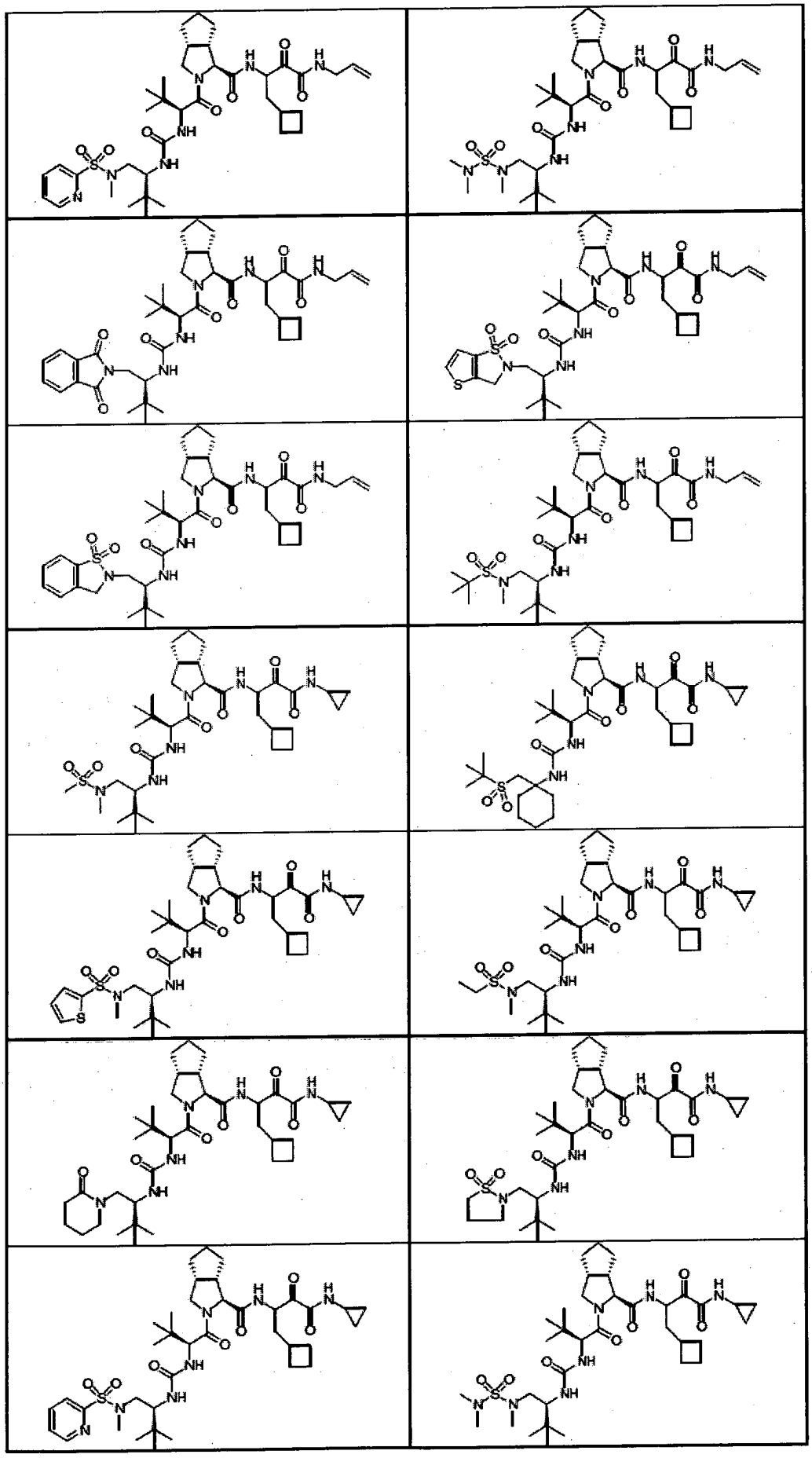


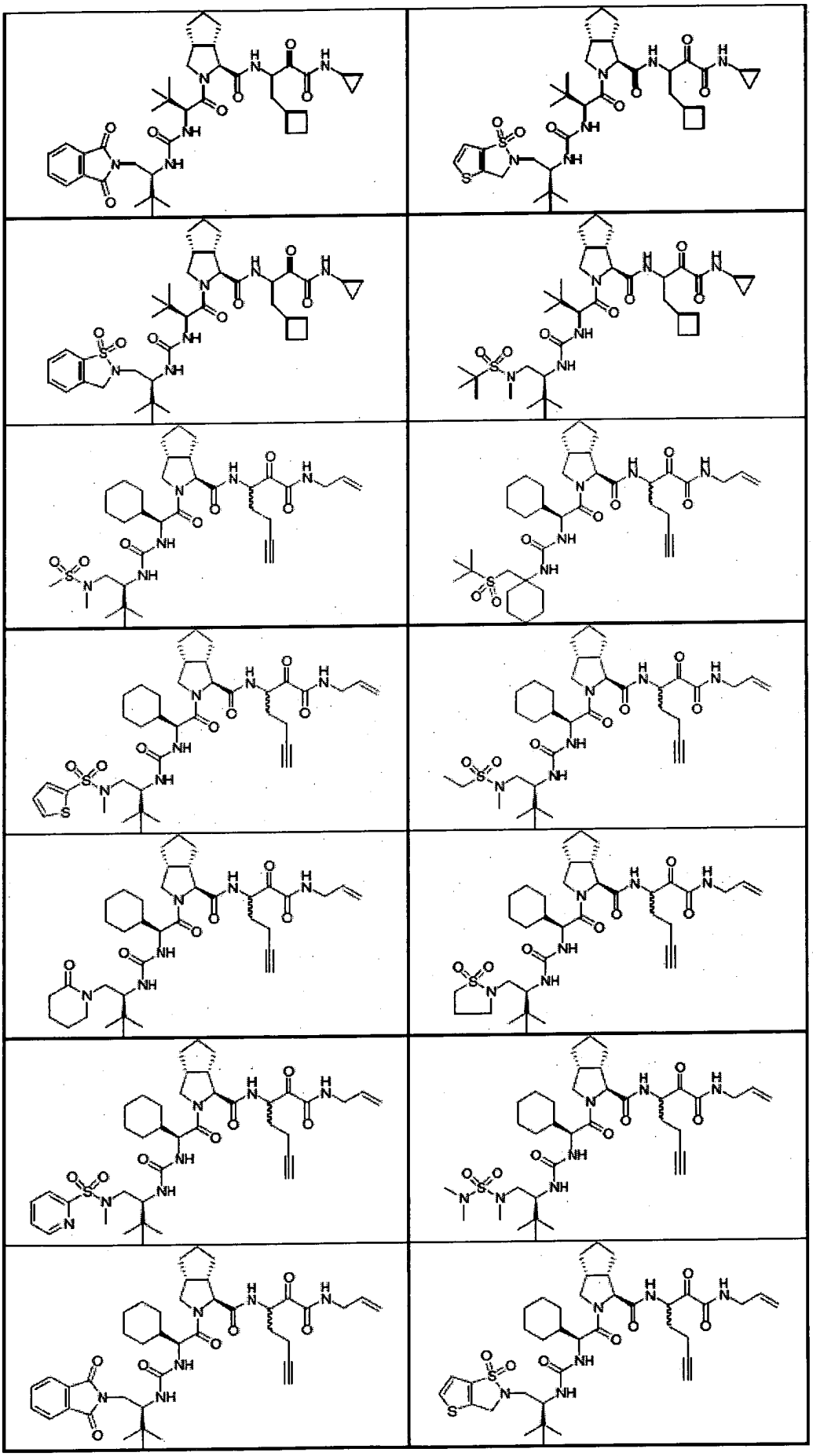


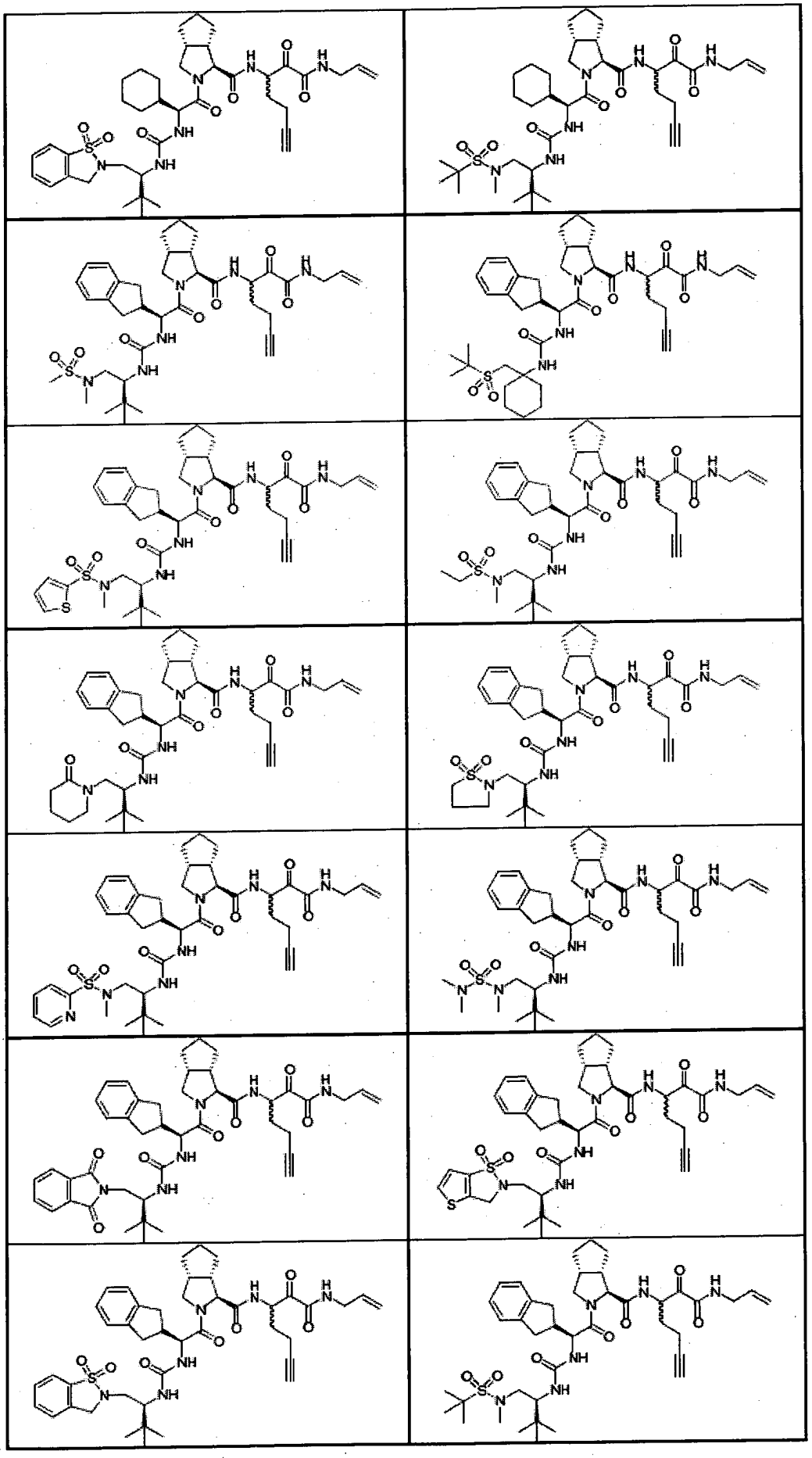


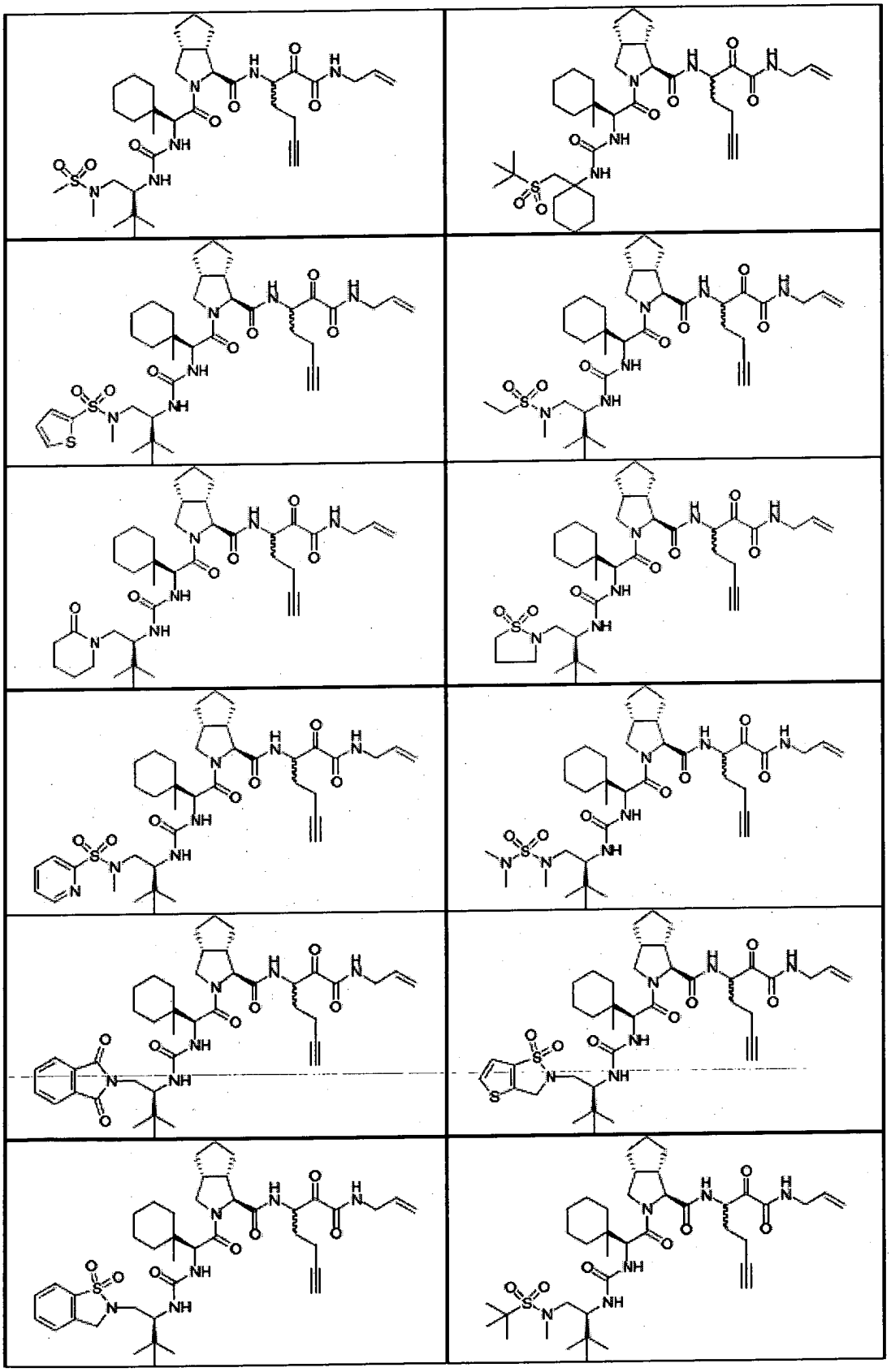










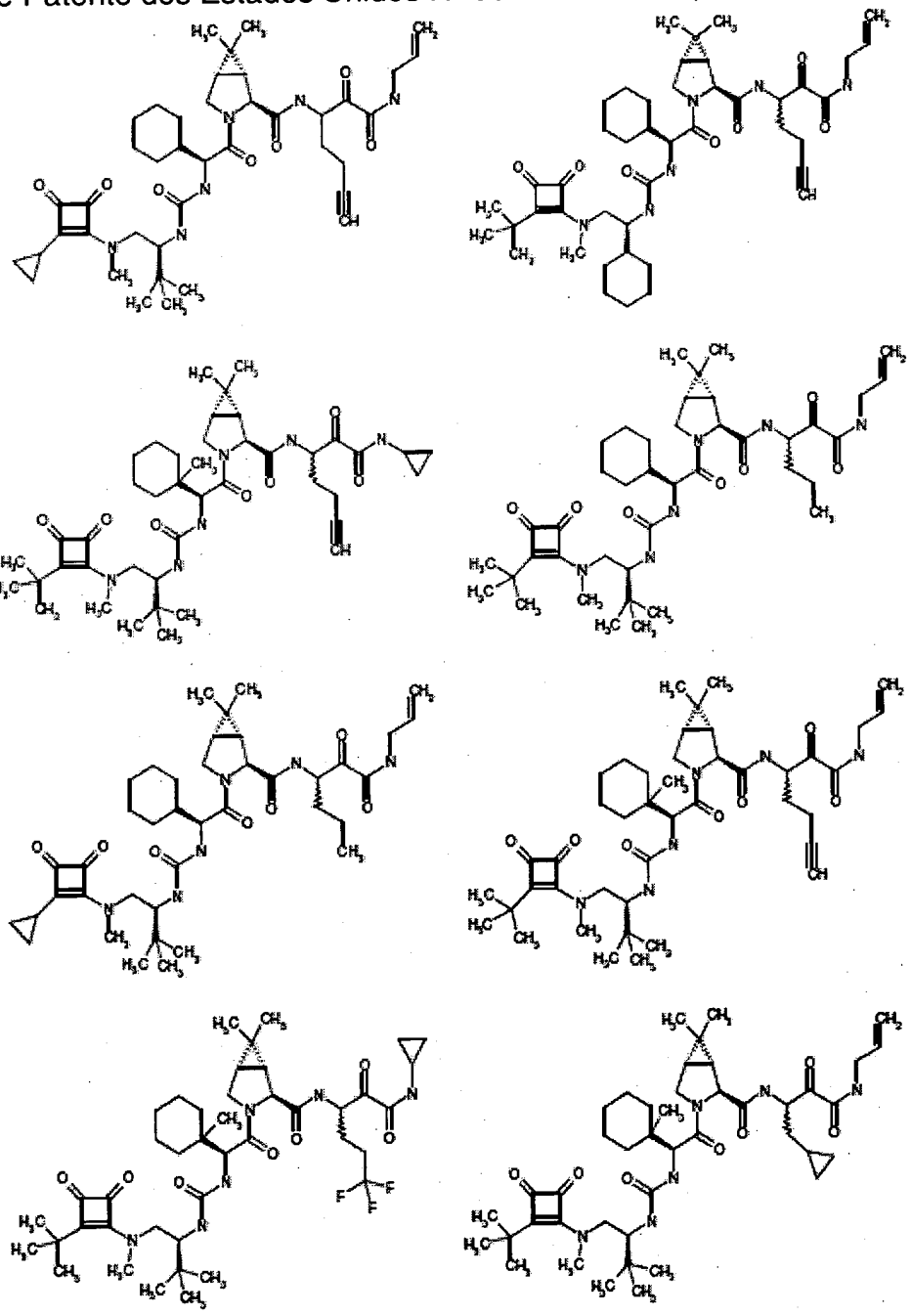


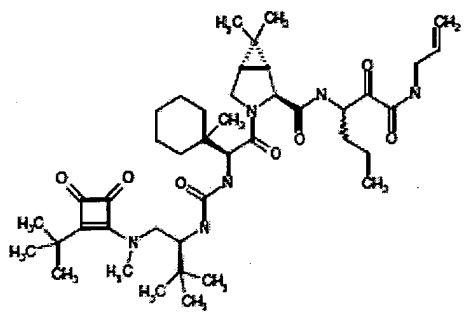
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

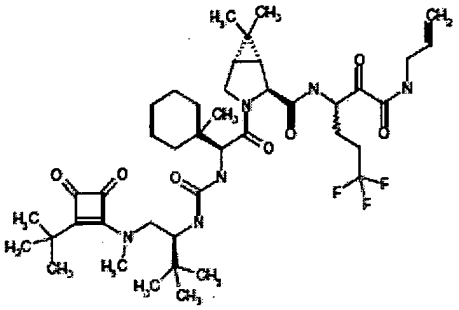
Compostos de fórmula XVII são descritos em Pedido de Patente

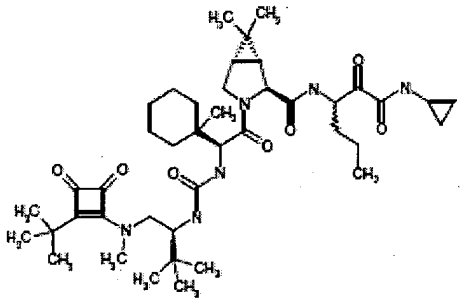
dos Estados Unidos Nº de Série 11/064,574 depositado em 24 de Fevereiro de 2005. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido de patente mencionado posteriormente.

Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/064,574 são:

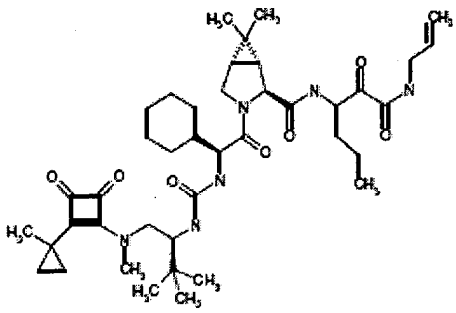








e

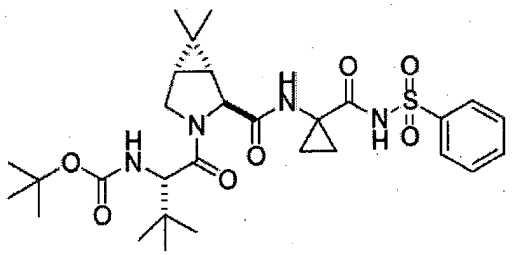


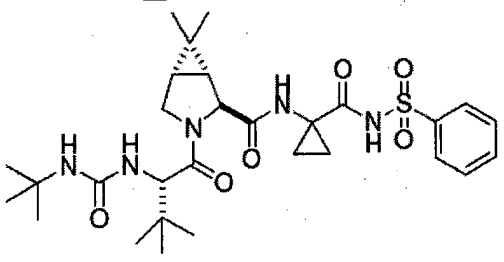
;

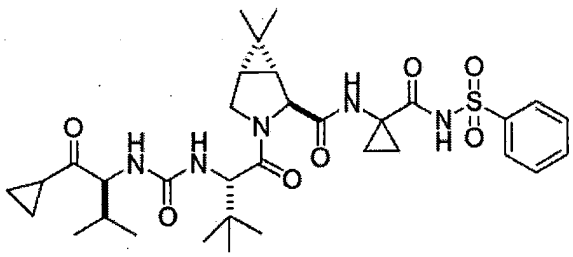
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

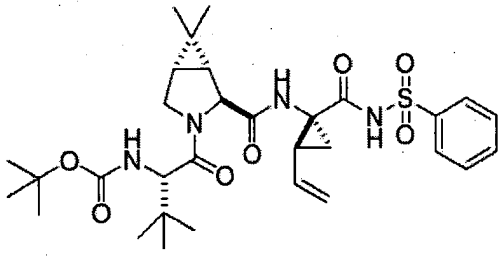
Compostos de fórmula XVIII são descritos em Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série 60/605.234 depositado em 27 de Agosto de 2004. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido mencionado posteriormente.

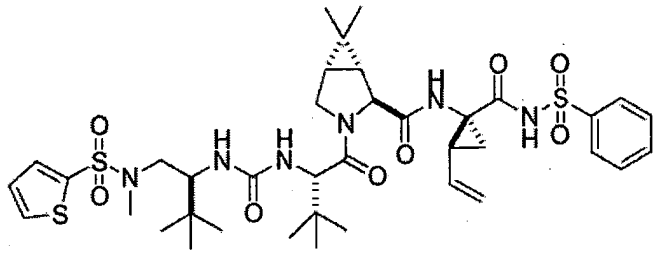
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos N^{os} de Série 60/605.234 são:

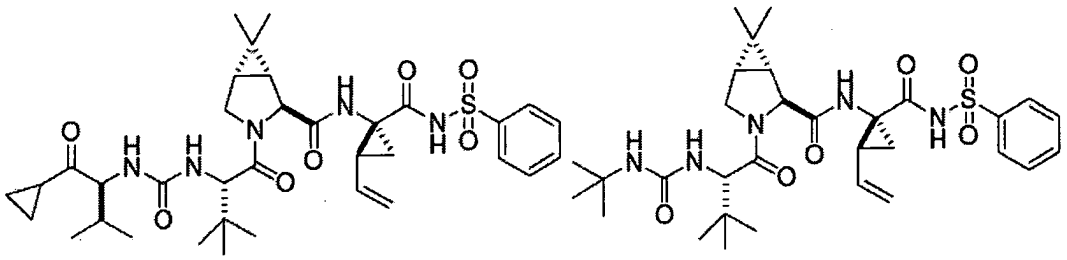


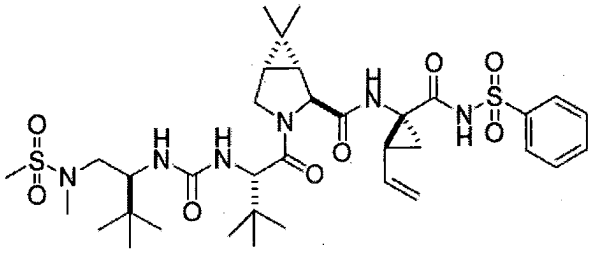


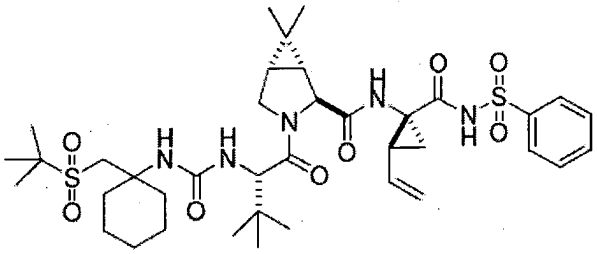




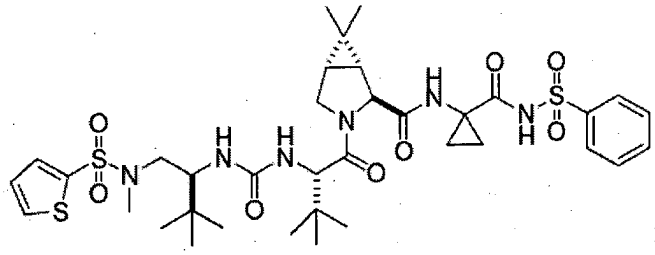








e

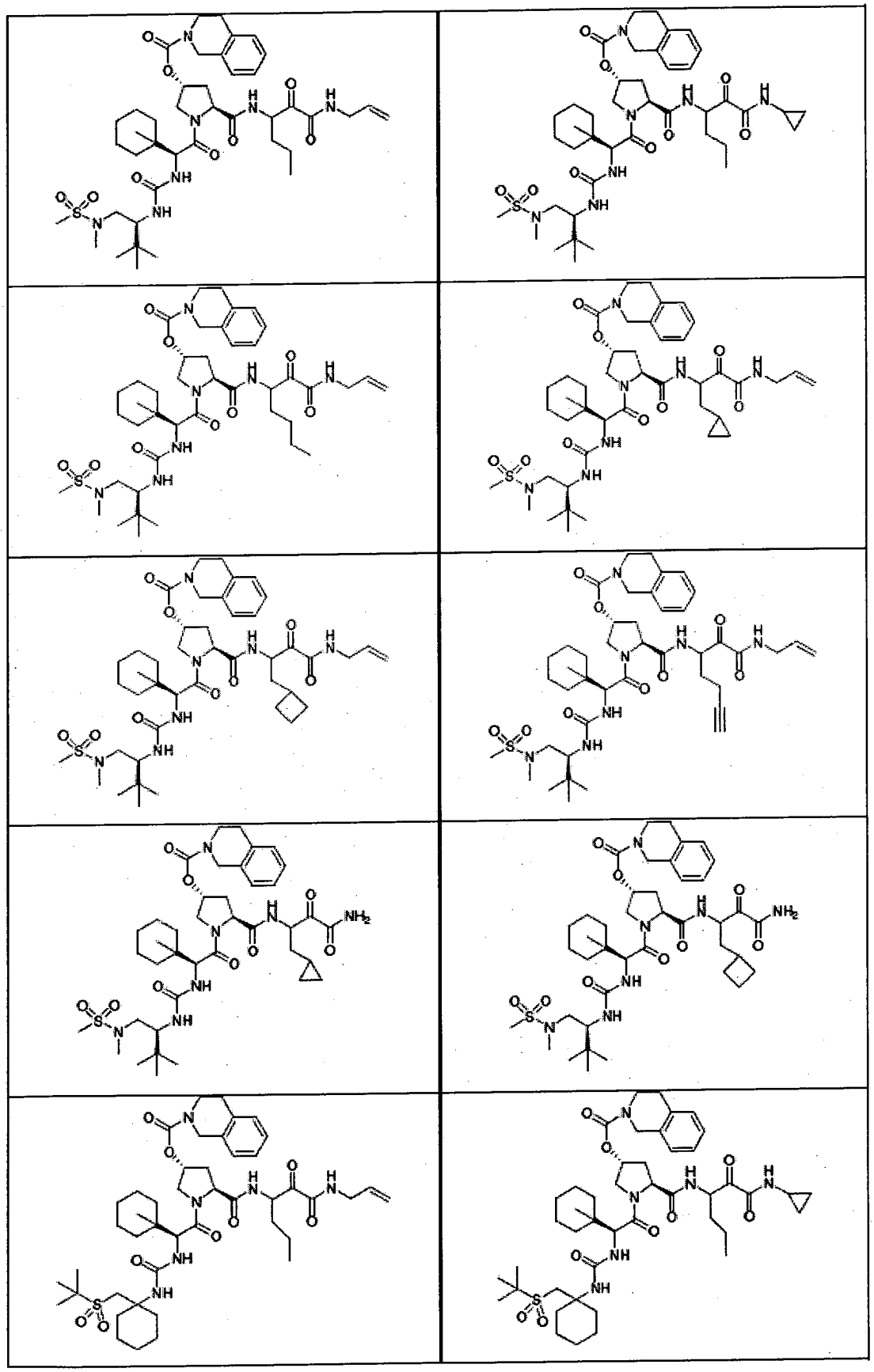


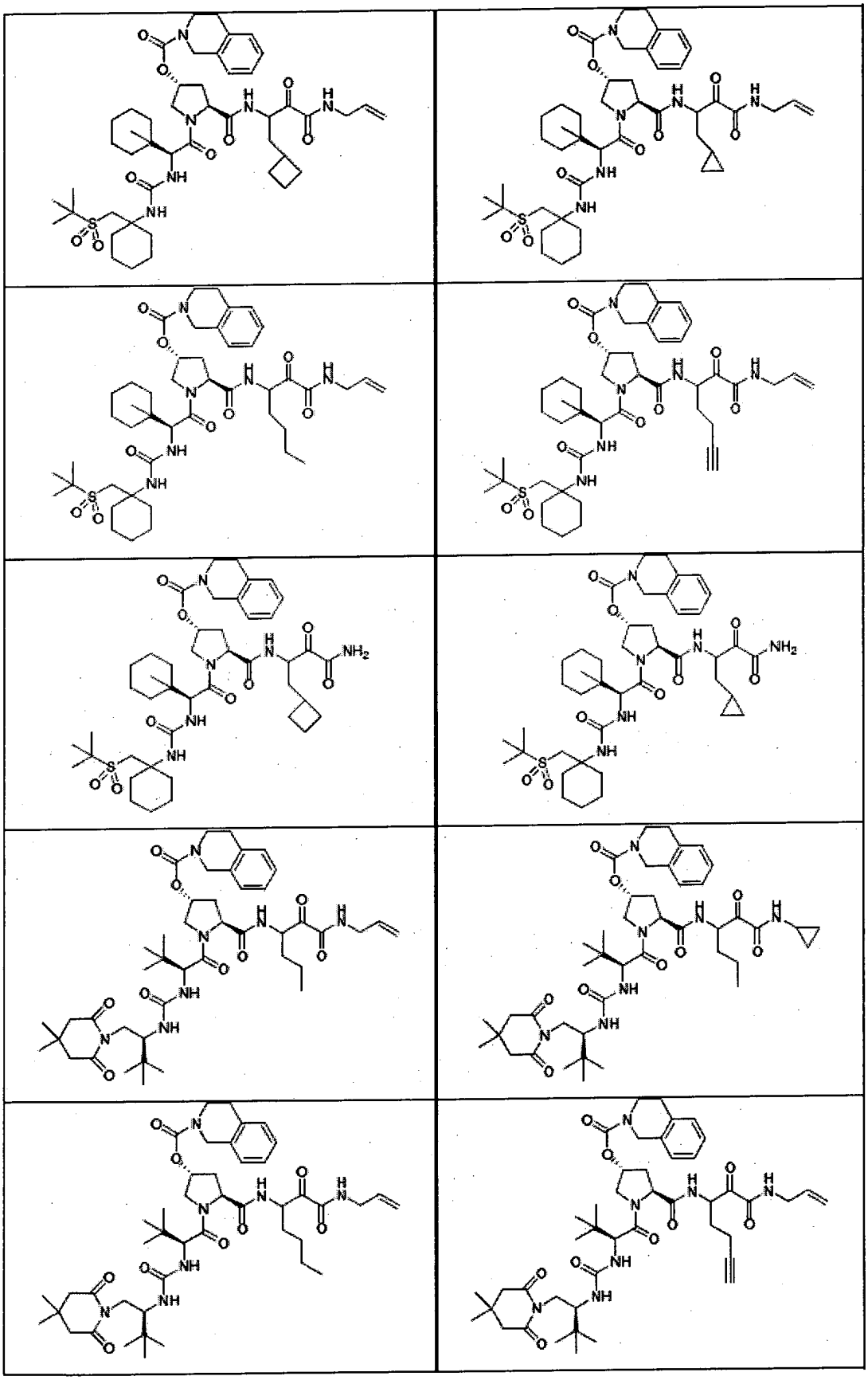
;

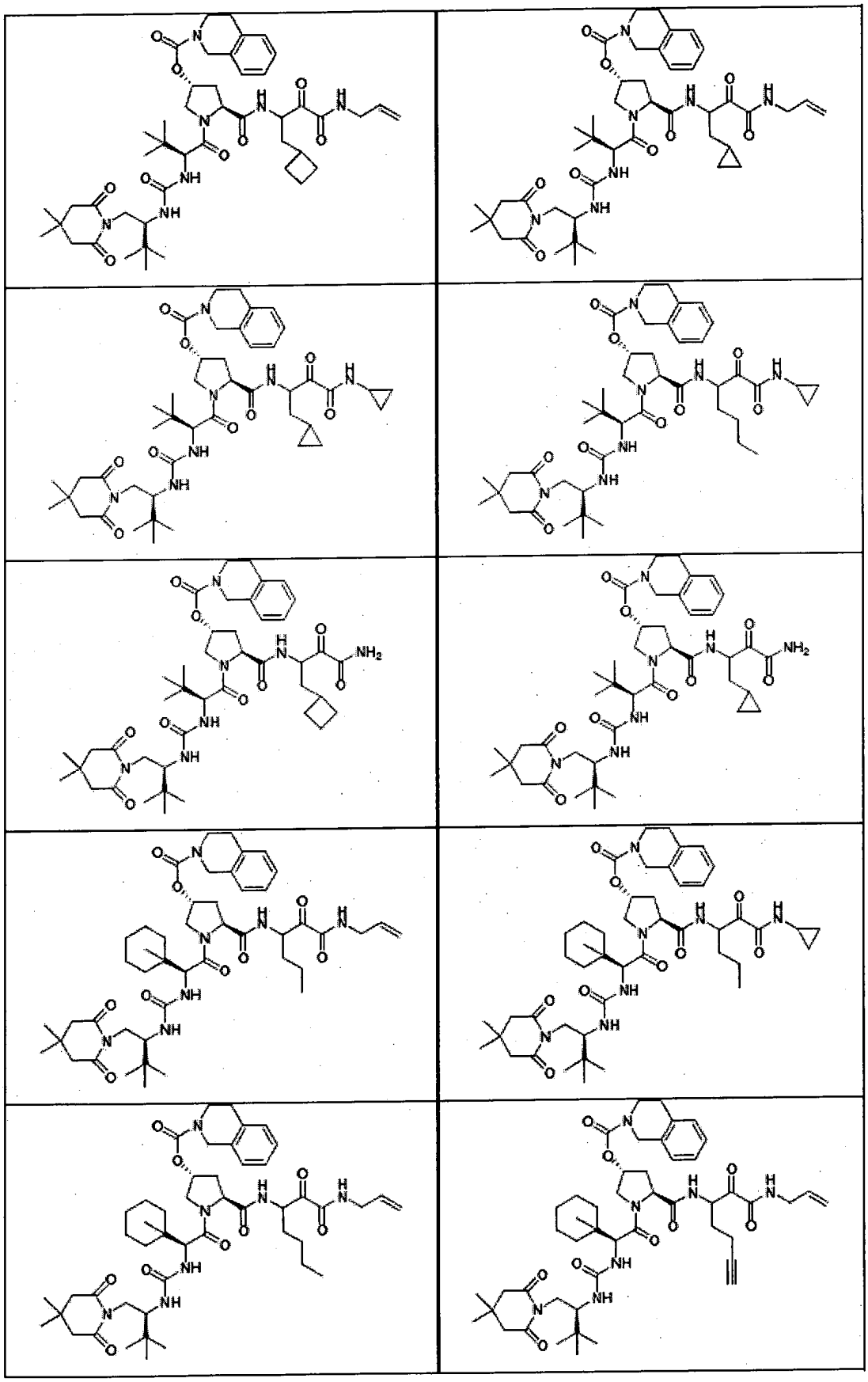
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

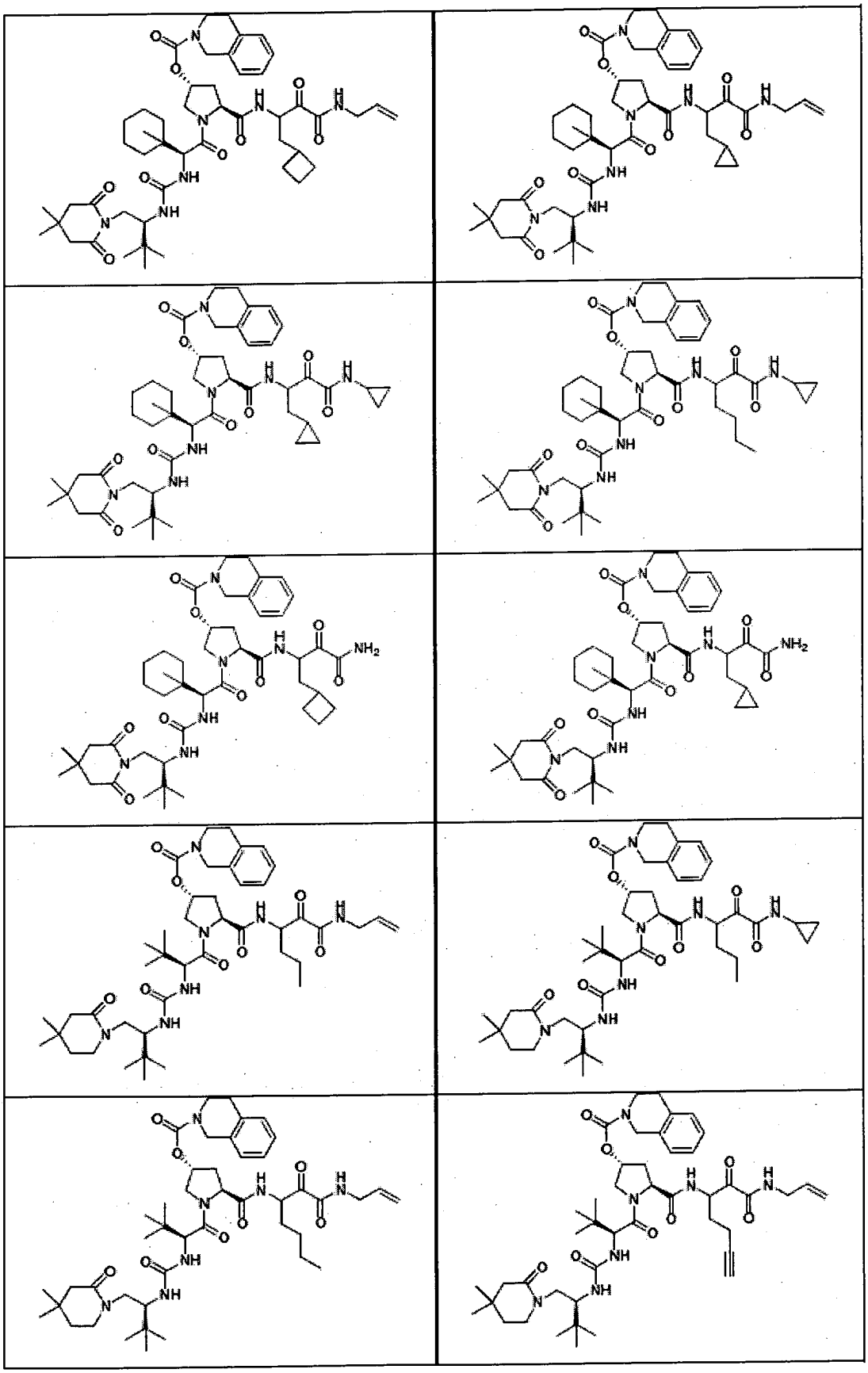
Compostos de fórmula XIX são descritos em Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série 60/573.191 depositado em 20 de Maio de 2004. A preparação destes compostos é descrita na seção experimental deste pedido mencionado posteriormente.

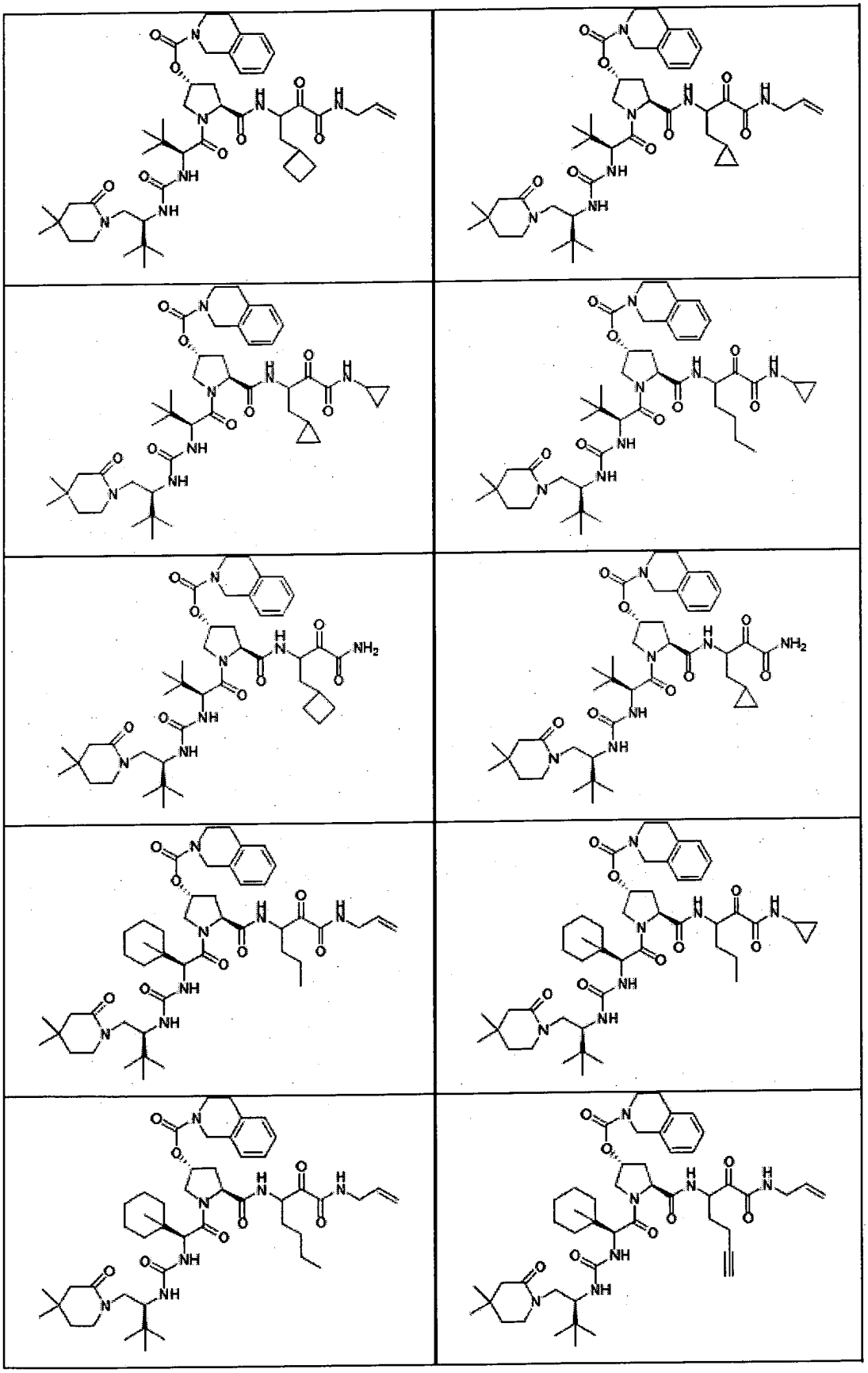
Exemplos não limitantes de certos compostos descritos em Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série 60/573.191 são:

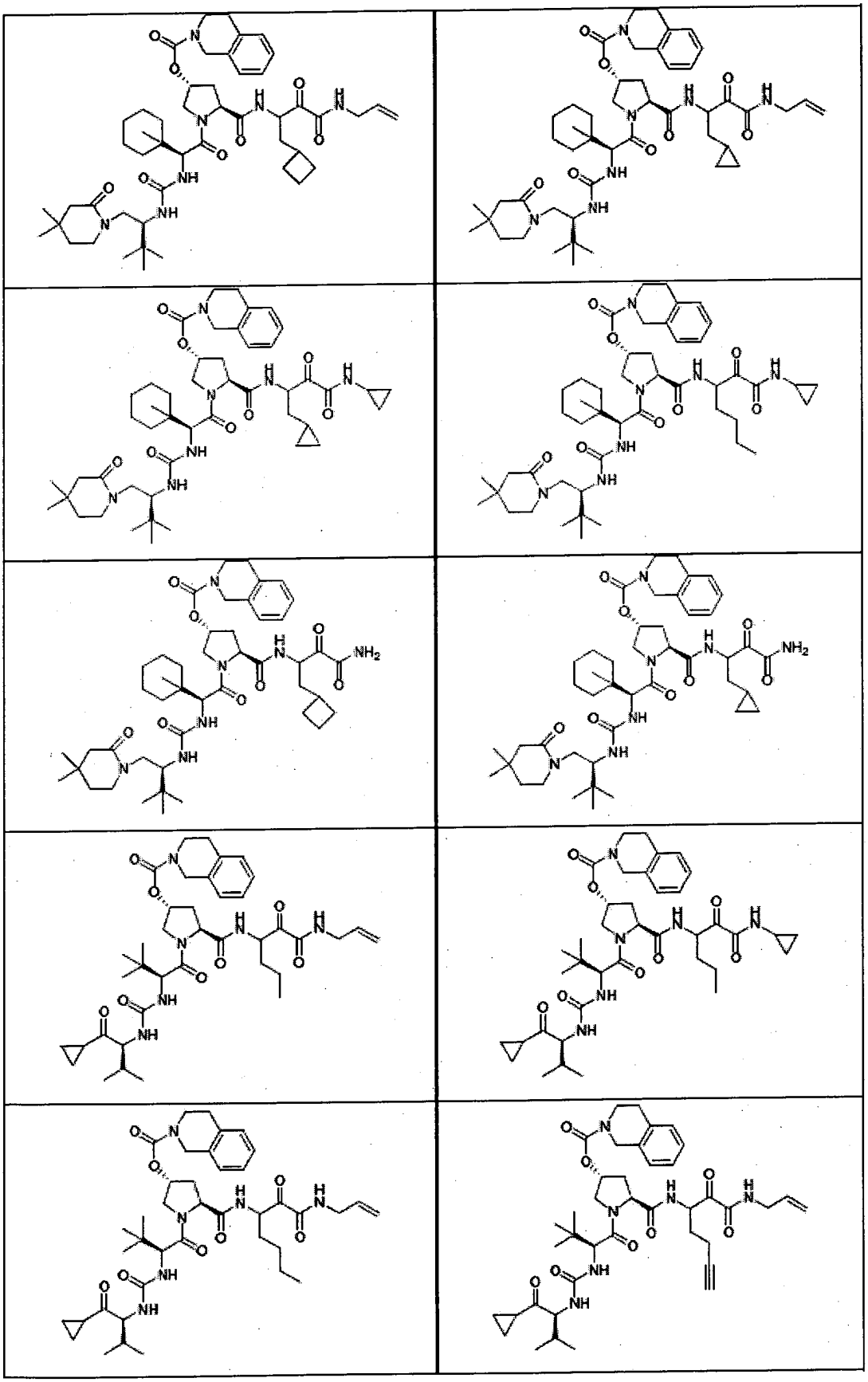


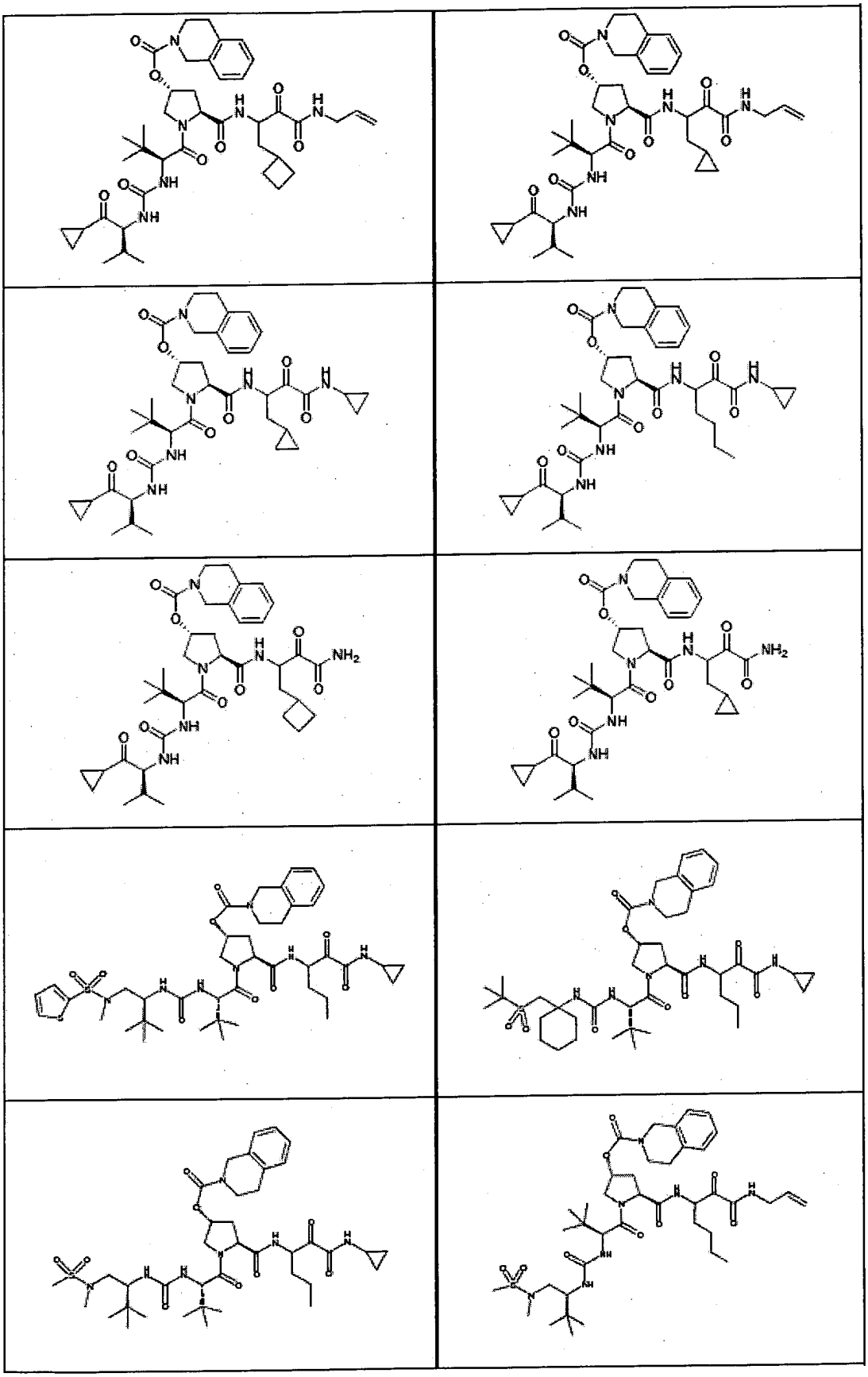


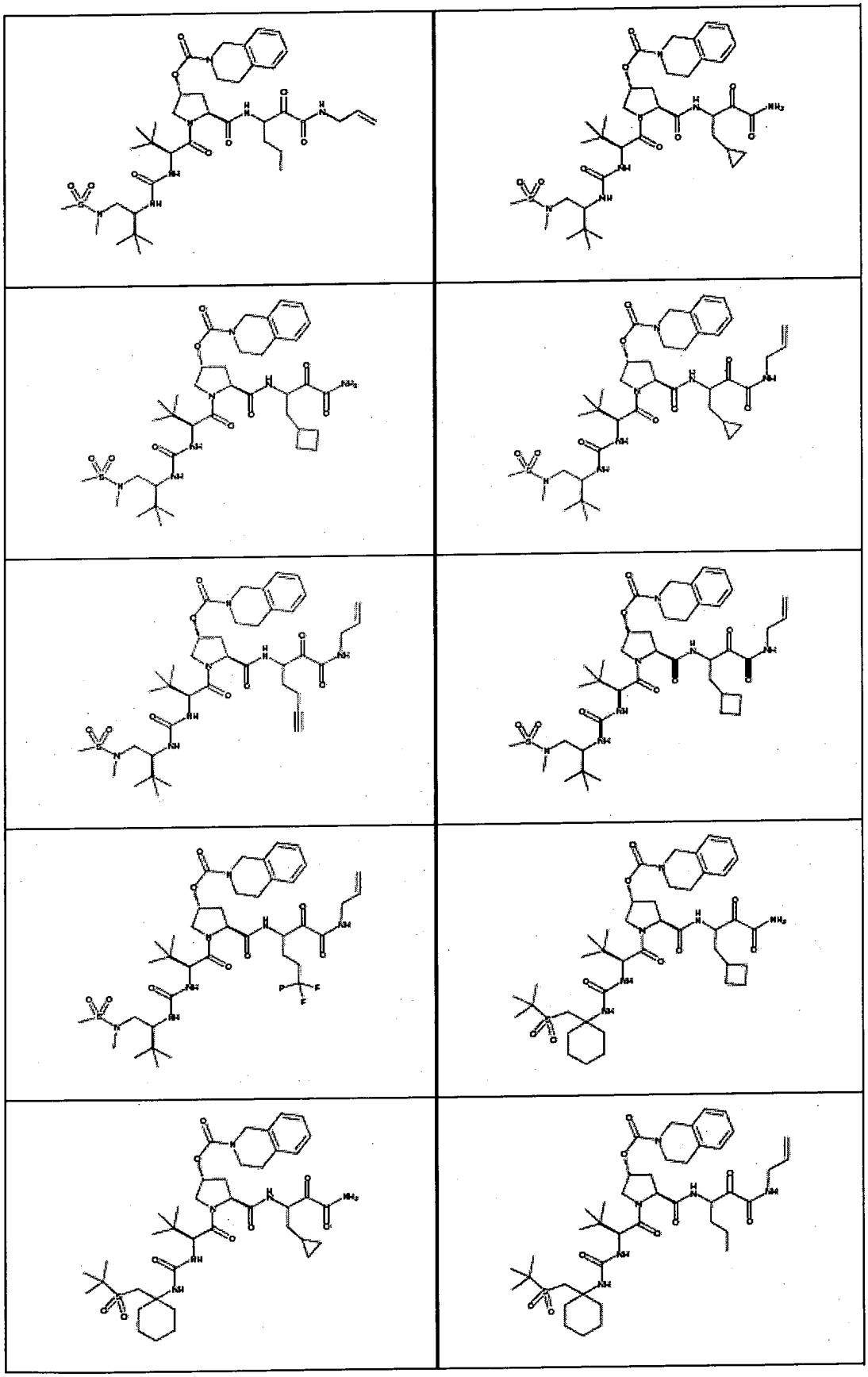


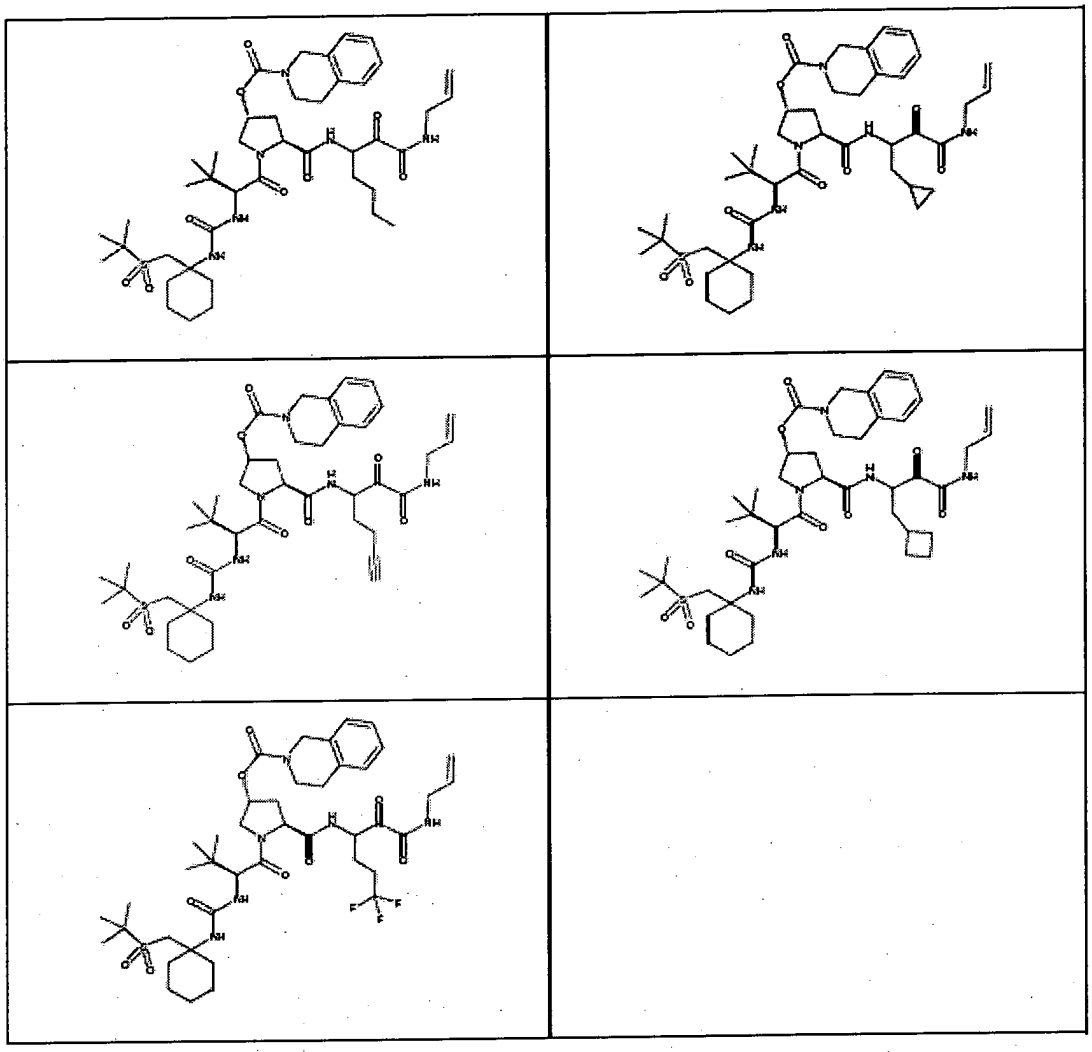












ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

Compostos de fórmula (XX) foram descritos em Patente dos Estados Unidos Nº 6.767.991 na col. 3, linha 48 até col. 147, incorporada aqui por referência.

Compostos de fórmula (XXI) foram descritos em Publicação de Patente dos Estados Unidos N°s 2002/0016442, 2002/0037998 e Patente dos Estados Unidos N°s 6.268.207, 6.323.180 na col. 3, linha 28 até col. 141, linha 60, 6.329.379 na col. 3, linha 28 até col. 147, linha 27, 6.329.417 na col. 3, linha 25 até col. 147, linha 30, 6.410.531 na col. 3, linha 28 até col. 141, 6.534.523 na col. 3, linha 34 até col. 139, linha 29, e 6.420.380 na col. 3, linha 28 até col. 141, linha 65, cada qual incorporada aqui por referência.

Compostos de fórmula (XXII) foram descritos em Publicação de Patente Internacional de PCT WO00/59929 publicada em 12 de Outubro de 2000, Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 2004/0002448 e Paten-

te dos Estados Unidos Nº 6.608.027 na col. 4 até col. 137, incorporada aqui por referência.

Compostos de fórmula (XXIII) foram descritos em Publicação de Patente Internacional de PCT WO02/18369 publicada em 7 de Março de 2002.

Compostos de fórmula (XXIV) foram descritos em Publicação de Patente dos Estados Unidos Nos. 2002/0032175, 2004/0266731 e Patente dos Estados Unidos Nos. 6.265.380 na col. 3, linha 35 até col. 121 e 6.617.309 na col. 3, linha 40 até col. 121, cada qual incorporada aqui por referência.

Compostos de fórmula (XXV) foram descritos em Patente dos Estados Unidos Nºs 5.866.684 na col. 1 até col. 72 e 6.018.020 na col. 1 até col. 73, cada qual incorporada aqui por referência.

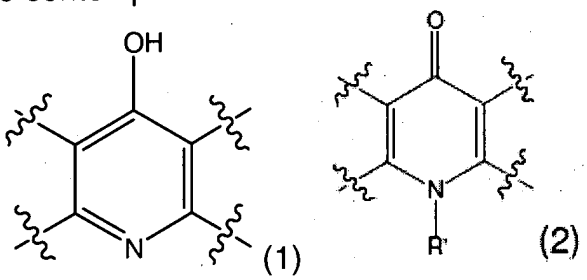
Compostos de fórmula (XXVI) foram descritos em Patente dos Estados Unidos Nº 6.143.715 na col. 3, linha 6 até col. 62, linha 20, incorporada aqui por referência.

Isômeros dos vários presentes compostos (onde eles existem), incluindo enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros e racematos são também contemplados como sendo parte desta invenção. A invenção inclui d e l isômeros tanto em forma pura quanto em mistura, incluindo misturas racêmicas. Isômeros podem ser preparados empregando-se técnicas convencionais, ou por reação de materiais de partida opticamente puros ou opticamente enriquecidos ou por separação de isômeros de um composto da presente invenção. Isômeros podem também incluir isômeros geométricos, por exemplo, quando uma ligação dupla está presente. Formas polimorfas dos presentes compostos, ou cristalinas ou amorfas, também são contempladas como sendo parte desta invenção. Os (+) isômeros dos presentes compostos são compostos preferidos empregados na presente invenção.

A menos que de outra maneira estabelecido, estruturas descritas aqui pretendem também incluir compostos que se diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas exceto para a substituição de um

hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por um carbono ^{13}C- ou ^{14}C-enriquecido incluem-se também no escopo desta invenção.

Será evidente para alguém versado na técnica que certos dos presentes compostos podem existir em formas tautoméricas alternativas. Todas as tais formas tautoméricas dos presentes compostos incluem-se no escopo da invenção. A menos que de outra maneira indicado, a representação de cada tautômero pretende incluir o outro. Por exemplo, ambos os isômeros (1) e (2) são contemplados:



(1) (2)

em que R' é H ou C_{1-6} alquila não-substituída.

Pró-fármacos e solvatos dos compostos da invenção são também contemplados aqui. Uma descrição de pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press. O termo "pró-fármaco" significa um composto (por exemplo, um precursor de fármaco) que é transformado *in vivo* para produzir um composto de fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por processos metabólicos ou químicos), tais como, por exemplo, através de hidrólise no sangue. Uma descrição do emprego de pró-fármacos é fornecida por T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

Por exemplo, se um composto de fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do composto contiver um grupo fun-

cional de ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido com um grupo tal como, por exemplo, (C_1-C_8)alquila, (C_2-C_{12})alcanoiloximetila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)-etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C_1-C_2)alquilamino(C_2-C_3)alquila (tal como β-dimetilaminoetila), carbamoil-(C_1-C_2)alquila, N,N-di(C_1-C_2)alquilcarbamoil-(C1-C2)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C_2-C_3)alquila, e similares.

Similarmente, se um composto de fórmula (I) contiver um grupo funcional álcool, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo tal como, por exemplo, (C_1-C_6)alcanoiloximetila, 1-((C_1-C_6)alcanoilóxi)etila, 1-metil-1-((C_1-C_6)alcanoilóxi)etila, (C_1-C_6)alcoxicarboniloximetila, N-(C_1-C_6)alcoxicarbonilaminometila, succinoíla, (C_1-C_6)alcanoíla, α-amino(C_1-C_4)alcanila, arilacila e α-aminoacila, ou α-aminoacil-α-aminoacila, onde cada grupo α-aminoacila é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alquila)_2$ ou glicosila (o radical resultando da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato), e similares.

Se um composto de fórmula (I) incorporar um grupo funcional amina, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo tal como, por exemplo, R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila onde R e R' são cada independentemente (C_1-C_{10})alquila, (C_3-C_7) cicloalquila, benzila, ou R-carbonila é uma α-aminoacila natural ou α-aminoacila natural, $-C(OH)C(O)OY^1$ em que Y^1 é H, (C_1-C_6)alquila ou benzila, $-C(OY^2)Y^3$ em que Y^2 é (C_1-C_4) alquila e Y^3 é (C_1-C_6)alquila, carbóxi(C_1-C_6)alquila, amino(C_1-C_4)alquila ou mono-N- ou di-

N,N-(C_1-C_6)alquilaminoalquila, -C(Y^4)Y^5 em que Y^4 é H ou metila e Y^5 é morfolino de mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_6)alquilamino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

"Solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variáveis de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos exemplos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange tanto solvatos de fase de solução quanto isoláveis. Exemplos não limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. "Hidrato" é um solvato em que a molécula de solvente é H_2O.

Um ou mais dos presentes compostos podem também existir como, ou opcionalmente ser convertidos em, um solvato. A preparação de solvatos é geralmente conhecida. Desse modo, por exemplo, M. Caira *e outro, J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) descrevem a preparação dos solvatos do fluconazol antifúngico em acetato de etila bem como de água. Preparações similares de solvatos, hemisolvato, hidratos e similares são descritas por E. C. van Tonder *e outro, AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artigo 12 (2004); e A. L. Bingham *e outro, Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um processo, não limitante, típico envolve a dissolução de um composto em quantidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas destes) em uma temperatura maior do que a temperatura ambiente, e resfriamento da solução em uma taxa suficiente para formar cristais que são em seguida isolados por métodos padrão. Técnicas analíticas tais como, por exemplo espectroscopia I. R., mostram a presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" pretende descrever uma quantidade de um composto ou uma composição empregada na presente invenção eficaz em inibição de HCV protease e/ou catepsinas, e desse modo produzindo o efeito terapêutico, de melhora, inibitório ou preventivo desejado em um indivíduo adequado.

Os presentes compostos formam sais que se incluem também no escopo desta invenção. A referência a um composto da presente invenção aqui é entendida incluir a referência aos sais, ésteres e solvatos destes, a menos que de outra maneira indicado. O termo "sais", como empregado aqui, denota sais acídicos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de fórmula I contiver tanto uma porção básica, tal como, porém não limitada a uma piridina ou imidazol, quanto uma porção acídica, tal como, porém não limitada a um ácido carboxílico, *zwitterions* ("sais internos") podem ser formados e são inclusos no termo "sais" como empregado aqui. Sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais dos presentes compostos das várias fórmulas descritas aqui podem ser formados, por exemplo, por reação dos presentes compostos com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização. Ácidos (e bases) que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmaceuticamente úteis de compostos farmacêuticos básicos (ou acídicos) são descritos, por exemplo, por S. Berge *e outros*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *e outros*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. em sua *website*); e P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, e Use*, (2002) Int'l. Union of Pure e Applied Chemistry, páginas 330-331. Estas descrições são incorporadas aqui por referência a eles.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glicoeptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hi-

drocloretos, bromidrato, iodidratos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, sulfatos de metila, 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tais como aqueles mencionados aqui), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos,) undecanoatos, e similares.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio, e potássio, sais de metal alcalino-terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais de alumínio, sais de zinco, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas com etilenodiamina de N,N-bis(desidroabietila)), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, aminas de t-butila, piperazina, fenilcicloexilamina, colina, trometamina, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quarternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), haletos de aralquila (por exemplo brometos de benzila e fenetila), e outros.

Todos os tais sais de ácido e sais de base pretende-se que sejam sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do escopo da invenção. Todos os sais de ácido e base, bem como ésteres e solvatos, são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para propósitos da invenção.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos incluem os seguintes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtidos por esterificação dos grupos hidróxi, em que a porção de não carbonila da porção de ácido carboxílico do grupamento éster é selecionada de alquila de cadeia linear ou ramificada (por exemplo, acetila, n-propila, t-butila, ou n-butila), alcoxialquila (por exemplo, metoximetila), aralquila (por exemplo,

benzila), ariloxialquila (por exemplo, fenoximetila), arila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída com, por exemplo, halogênio, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} alcóxi ou amino); (2) ésteres de sulfonato, tais como alquil- ou aralquilsulfonila (por exemplo, metanossulfonila); (3) ésteres de aminoácido (por exemplo, L-valila ou L-isoleucila); (4) ésteres de fosfonato e (5) ésteres de mono-, di- ou trifosfato. Os ésteres de fosfato podem também ser esterificados por, por exemplo, um C_{1-20} álcool ou derivado reativo deste, ou por um 2,3-di(C_{6-24})acil glicerol.

Em tais ésteres, a menos que de outra maneira especificado, qualquer porção de alquila presente preferivelmente contém de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Qualquer porção de cicloalquila presente em tais ésteres preferivelmente contém de 3 a 6 átomos de carbono. Qualquer porção de arila presente em tais ésteres preferivelmente compreende um grupo fenila.

Os compostos de Fórmulas I-XXVI podem exibir atividade inibitória de HCV e/ou atividade inibitória de captesina. Formulações farmacêuticas contendo estes compostos podem possuir utilidade no tratamento de hepatite C e distúrbios relacionados e/ou distúrbios associados com captesina e podem ser usadas por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica inventiva a um paciente tendo uma tal doença ou doenças e em necessidade de um tal tratamento.

As formulações farmacêuticas da presente invenção são adaptadas para tratamento de infecção por qualquer dos genótipos de HCV. Tipos e subtipos de HCV podem diferir-se em sua antigenicidade, nível de viremia, severidade da doença produzida, e resposta à terapia de interferona. (Holland, J. e outros, "Hepatite C genotyping by direct sequencing of o produto from the Roche Amplicor Test: methodology e application to a South Australian population," Pathology, 30:192-195, 1998). A nomenclatura de Simmonds, P. e outros. ("Classification of hepatitis C virus into six major genotipos e a series of subtipos by philogenetic analysis of the NS-5 region," J. Gen. Virol., 74:2391-9, 1993) é amplamente usada e classifica isolados em

seis genótipos maiores, 1 até 6, com dois ou mais subtipos relacionados, por exemplo, 1a, 1b. Genótipos adicionais 7-10 e 11 foram propostos, entretanto a base filogenética na qual esta classificação é baseada foi questionada, e desse modo isolados tipos 7, 8, 9 e 11 foram redesignados como tipo 6, e isolados tipo 10 como tipo 3. (Lamballerie, X. e outros, "Classification of hepatitis C variants in six major types based on analysis of the envelope 1 e nonstructural 5B genome regions e complete poliprotein sequences," J. Gen. Virol., 78:45-51, 1997). Os maiores genótipos foram definidos como tendo similaridades de seqüência entre 55 e 72% (média de 64,5%), e subtipos dentro de tipos como tendo similaridade de 75%-86% (média de 80%) quando seqüenciados na região NS-5. (Simmonds, P. e outro, "Identification of genotypes of hepatitis C by sequence comparisons in the core, E1 e NS-5 regions," J. Gen. Virol., 75:1053-61, 1994).

As formulações da invenção podem ser usadas para o tratamento de HCV em humanos em modo de monoterapia ou em um modo de terapia de combinação (por exemplo, combinação dupla, combinação tripla etc.) tal como, por exemplo, em combinação com agentes antivirais e/ou imunomodulatórios. Exemplos de tais agentes antivirais e/ou imunomodulatórios incluem Ribavirina (de Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) e Levovirin® (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, Califórnia), VP 50406® (de Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsilvania), ISIS 14803® (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, Califórnia), Heptazyme® (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497® (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thymosin® (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, Califórnia), Maxamina® (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, Califórnia), mofetila de micofenolato (de Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferona (tal como, por exemplo, interferona-alfa, conjugados PEG-interferona alfa) e similares. "Conjugados PEG-interferona alfa" são moléculas de interferona alfa covalentemente ligadas a uma molécula de PEG. Conjugados PEG-interferona alfa ilustrativos incluem interferona alfa-2a (Roferon®, de Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) na forma de interferona alfa-2a pegilado (por exemplo, como vendido sob o nome comercial Pegasys®), interfe-

rona alfa-2b (Intron®, de Schering-Plough Corporation) na forma de interferona alfa-2b pegilado (por exemplo, como vendido sob o nome comercial PEG-Intron®), interferona alfa-2c (Berofor Alfa®, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemanha) ou interferona de consenso como definido por determinação de uma seqüência de consenso de interferona alfas de ocorrência natural (Infergen®, de Amgen, Thousand Oaks, Califórnia).

As formulações da presente invenção podem ser administradas em combinação com interferona alfa, conjugados PEG-interferona alfa ou interferona consenso coincidente ou consecutivamente em dosagens recomendadas para a duração do tratamento de HCV. As formas comercialmente disponíveis de interferona alfa incluem interferona alfa 2a e interferona alfa 2b e também formas pegiladas de ambos os interferona alfas anteriormente mencionados. A dosagem recomendada de interferona alfa 2b INTRON-A (comercialmente disponível de Schering-Plough Corp.) quando administrada por injeção subcutânea em 3MIU (12 mcg)/0,5mL/TIW é durante 24 semanas ou 48 semanas para o tratamento na primeira vez). A dosagem recomendada de interferona alfa 2b pegilado PEG-INTRON (comercialmente disponível de Schering-Plough Corp.) quando administrada por injeção subcutânea em 1,5 mcg/kg/semana, dentro de uma faixa de 40 a 150 mcg/semana, é durante pelo menos 24 semanas. A dosagem recomendada de inteferon alfa 2a ROFERON A (comercialmente disponível de Hoffmann-La Roche) quando administrada por injeção subcutânea ou intramuscular em 3MIU (11,1 mcg/mL)/TIW é durante pelo menos 48 a 52 semanas, ou alternativamente 6 MIU/TIW durante 12 semanas seguidas por 3 MIU/TIW durante 36 semanas. A dosagem recomendada de interferona alfa 2a pegilado PEGASUS (comercialmente disponível de Hoffmann-La Roche) quando administrada por injeção subcutânea em 180 mcg/1mL ou 180 mcg/0,5mL é uma vez por semana durante pelo menos 24 semanas. A dosagem recomendada de interferona alfacon-1 INFERGEN (comercialmente disponível de Amgen) quando administrada por injeção subcutânea em 9mcg/TIW é durante 24 semanas para tratamento de primeira vez e até 15 mcg/TIW durante 24 semanas para tratamento não responsivo ou de reincidência. Op-

cionalmente, Ribavirina, um análogo de nucleosídeo sintético com atividade contra um amplo espectro de viroses incluindo HCV, pode ser incluído em combinação com o interferona e o inibidor de HCV protease. A dosagem recomendada de ribavirina é em uma faixa de 600 a 1400 mg por dia durante pelo menos 24 semanas (comercialmente disponível como ribavirina REBETOL de Schering-Plough ou ribavirina COPEGUS de Hoffmann-La Roche).

As formulações da presente invenção compreendem pelo menos um composto de Fórmulas I-XXVI, como definido acima, juntamente com um ou mais tensoativos. A formulação pode também compreender um ou mais adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos e veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Cada excipiente deve ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao mamífero em necessidade de tratamento.

Em uma modalidade, o adjuvante é pelo menos um tensoativo farmaceuticamente aceitável ou pelo menos um agente acidificante ou ambos. Quando desejado ou necessário, veículos adequados e outros excipientes (tais como aglutinantes, agentes de desigamento, lubrificantes, e desintegrantes) podem também ser incorporados na formulação. Estes adjuvantes, veículos e excipientes bem como outros são descritos posteriormente.

"Tensoativo", como empregado aqui, refere-se a um material adjuvante que reduz o ângulo de contato entre o componente de fármaco ativo e o ambiente de seu uso em um mamífero e pode também ser referido como um agente de umectação. Tratamento de doenças que requerem dosagens elevadas dos presentes compostos, tal como HCV, é realçado por melhora da taxa de absorção dos compostos desse modo melhorando a extensão de absorção dos compostos em um mamífero. O tensoativo nas formulações farmacêuticas da presente invenção realça a umectação dos presentes compostos por sistemas aquosos (como em um mamífero) e melhora a taxa de dissolução dos compostos para tornar uma maior quantidade do composto disponível para absorção do que é disponível em uma formulação dos presentes compostos que não inclui um tensoativo. Qualquer tensoativo

farmaceuticamente aceitável que melhora a umectação dos presentes compostos pode ser usado. Tensoativos particularmente adequados incluem lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, monoetanolamina, docusato sódico, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de sorbitano de polioxietileno, álcoois alifáticos etoxilados, monocaprilato de propileno glicol, monoestearato de glicerol, triglicerídeos de cadeia média, éteres de alquila de polioxietileno, e estearatos de polioxietileno. Em uma modalidade, o tensoativo é lauril sulfato de sódio. Em outra modalidade, o tensoativo é um éster de ácido graxo de sorbitano de polioxietileno. Em ainda outra modalidade, o tensoativo é éter de PEG-1-PEG-9-laurila glicol. Estes tensoativos podem ser usados sozinhos em ou combinação nas formulações farmacêuticas da presente invenção em uma quantidade total de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso ou cerca de 1 a cerca de 5% em peso.

Agente acidificante refere-se a um material adjuvante que reduz o pH da formulação. Um ambiente de pH acídico pode melhorar a estabilidade dos presentes compostos. Qualquer agente acidificante farmaceuticamente aceitável que melhora a estabilidade dos presentes compostos pode ser usado. Agentes acidificantes particularmente adequados incluem ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido lático e ácido succínico. Em uma modalidade, o agente acidificante é ácido tartárico. Estes agentes acidificantes podem ser usados sozinhos em ou combinação nas formulações farmacêuticas da presente invenção em uma quantidade total de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso ou cerca de 1 a 5% em peso.

Veículo refere-se a uma substância que usualmente prepara a maior porção da forma de dosagem ou composição. Veículos adequados incluem celuloses tais como celulose microcristalina; açúcares tais como lactose, sacarose, manitol e sorbitol; e amidos tais como são derivados de trigo, milho, arroz e batata. A quantidade de veículo na formulação pode variar de cerca de 10 a cerca de 90% em peso da formulação total, ou cerca de 25 a cerca de 75% em peso, ou cerca de 30 a cerca de 60% em peso, ou cerca de 12 a cerca de 60% em peso. Em uma modalidade, o veículo é celulose microcristalina.

Aglutinantes referem-se às substâncias que ligam ou "colam" pós entre si e torna-os coesivos por formação de grânulos, desse modo funcionando como o "adesivo" na formulação. Aglutinantes adicionam resistência coesiva anteriormente disponível no diluente ou agente de volume. Aglutinantes adequados incluem açúcares tais como adoçantes de lactose, sacarose e milho; amidos derivados de trigo, milho, arroz e batata; gomas naturais tais como acácia, gelatina e tragacanto; derivados de alga marinha tais como ácido algínico, alginato de sódio e alginato de cálcio de amônio; materiais celulósicos tais como metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio e hidroxipropilmetilcelulose; polivinilpirrolidona; polietileno glicol; ceras e inorgânicos tais como silicato de alumínio de magnésio. A quantidade de aglutinante na formulação pode variar de cerca de 10 a cerca de 90% em peso da formulação total, ou cerca de 25 a cerca de 75% em peso, ou cerca de 30 a cerca de 60% em peso, ou cerca de 12 a cerca de 60% em peso. Em uma modalidade, o aglutinante é lactose anidrosa.

Agentes de desigamento referem-se ao material que previne a aglutinação e melhora as características de fluxo de granulações, a fim de que o fluxo seja suave e uniforme. Agentes de desigamento adequados incluem dióxido de silício e talco. A quantidade de agente de desigamento na formulação pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso da formulação total, ou de cerca de 0,5 a cerca de 3% em peso.

Lubrificantes são substâncias adicionadas à forma de dosagem para permitir os comprimido, grânulos etc. após terem sido prensados, liberarem-se do molde ou matriz por redução da fricção ou deterioração. Lubrificantes adequados incluem estearatos metálicos tal como estearato de magnésio, estearato de cálcio ou estearato de potássio; ácido esteárico; ceras de ponto de fusão elevado; e lubrificantes solúveis em água tais como cloreto de sódio de ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, oleato de sódio de cloreto de sódio, polietileno glicóis e d'l-leucina. Lubrificantes são usualmente adicionados na última etapa antes da compressão, uma vez que eles podem estar presentes sobre as superfícies dos grânulos e entre eles e as partes da prensa de comprimido. A quantidade de lubrificante na formula-

ção pode variar de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso da formulação, ou de cerca de 0,5 a cerca de 5% em peso.

Desintegrante refere-se aos materiais adicionados à formulação para ajudá-la a desunir-se (desintegrar) e liberar o fármaco. Desintegrantes adequados incluem amidos; amidos modificados "solúveis em água fria" tais como amido de carboximetila de sódio; gomas naturais e sintéticas tais como feijão alfarrobeira, caraia, goma guar, tragacanto e ágar; derivados de celulose tais como metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio; celuloses microcristalinas e celuloses microcristalinas reticuladas tais como croscarmelose de sódio; alginatos tais como ácido algínico e alginato de sódio; argilas tais como bentonitas; e misturas efervescentes. A quantidade de desintegrante na composição pode variar de cerca de 2 a cerca de 15% em peso da formulação, ou de cerca de 2 a cerca de 10% em peso.

Agentes colorantes fornecem coloração à formulação ou à forma de dosagem. Tais excipientes podem incluir tinturas de grau alimentício e tinturas de grau alimentício adsorvidas em um adsorvente adequado tal como argila ou óxido de alumínio. A quantidade do agente colorante pode variar de cerca de 0,1 a cerca de 5% em peso da formulação, ou de cerca de 0,1 a cerca de 1%.

Agentes adoçantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, antioxidantes e conservantes podem também ser incluídos onde apropriado.

O termo formulação farmacêutica abrange tanto a formulação de volume quanto as formas de dosagem única individuais. A composição de volume é material que não foi ainda formado em unidades de dosagem individuais. Uma unidade de dosagem ilustrativa é uma unidade de dosagem oral tal como comprimidos, cápsulas e similares.

As formulações da presente invenção podem ser administradas oral, intravenosa, subcutânea, ou transdermicamente. Preferivelmente, a formulação farmacêutica é em uma forma de dosagem única. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses únicas adequadamente medidas contendo quantidades apropriadas dos componentes ativos, por exemplo, uma quantidade eficaz para obter o propósito desejado. Formas de dosagem úni-

ca adequadas são sólidos, géis, ou fluidos incluindo elixires, grânulos dispersíveis, xaropes, suspensões. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, cachets e supositórios.

Os pós, comprimidos e cápsulas podem ser compreendidos de cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente ativo. Comprimidos, pós, selos e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Outros exemplos de veículos farmaceuticamente aceitáveis e métodos de fabricação para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 18ª Edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsilvania. As formulações da presente invenção podem ser produzidas por meio de um processo de granulação úmida em um processador de mistura seca e carregadas ou prensadas em cápsulas ou comprimidos.

Cápsulas (de carga sólida, carga semi-sólida ou carga líquida) são caixas ou recipientes especiais, freqüentemente feitas de metil celulose, álcoois polivinílicos, ou gelatinas desnaturadas ou amido para reter ou conter a formulação farmacêutica. Cápsulas de casca dura são tipicamente feitas de misturas de gelatinas de pele de porco e osso de resistência de gel relativamente elevada. A cápsula propriamente dita pode conter quantidades pequenas de tinturas, agentes de opacificação, plasticizantes e conservantes.

Comprimido refere-se a uma forma de dosagem sólida moldada ou prensada contendo a formulação farmacêutica. O comprimido pode ser preparado por compressão de misturas ou granulações obtidas por granulação úmida, granulação seca ou por compactação.

Um gel, tal como um gel oral refere-se às formulações dispersas ou solubilizadas em uma matriz semi-sólida hidrofílica.

Supositórios contendo as formulações da presente invenção podem ser preparados por fusão de uma cera de fusão baixa tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo tais como manteiga de cacau, e dispersão dos componentes das formulações homogeneamente inclusas por agitação ou mistura similar. A mistura homogênea fundida é em seguida despejada em moldes de tamanho conveniente, deixadas resfriar e desse

modo solidificar-se.

Adicionalmente, as composições da presente invenção podem ser formuladas em forma de liberação sustentada para fornecer a liberação de taxa controlada de qualquer um ou mais dos componentes ou ingredientes ativos para otimizar os efeitos terapêuticos, isto é, atividade inibitória de HCV e similares. Formas de dosagem adequadas para liberação sustentada incluem comprimidos em camadas contendo camadas de taxas de desintegração variáveis ou matrizes poliméricas de liberação controlada impregnadas com os componentes ativos e moldadas em forma de comprimido ou cápsulas contendo tais matrizes poliméricas porosas encapsuladas ou impregnadas.

Formas fluidas podem ser líquidos incluindo soluções, suspensões e emulsões contendo as formulações. Exemplos não limitantes incluem água ou soluções de água - propileno glicol para injeções parenterais ou adição de adoçantes e pacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações de forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

Também inclusas estão preparações de aerossol da presente invenção que são adequadas para inalação. Aerossóis podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem estar em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável tal como gás comprimido inerte, por exemplo nitrogênio.

Também inclusas estão preparações de forma sólida que se pretende que sejam convertidas, concisamente antes do uso, em preparações de forma líquida para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Alternativamente, as formulações da presente invenção podem ser preparadas em misturas em pó que podem ser suspensas em água ou sucos.

Formulações transdérmicas podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser inclusas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório como são convencionais na técnica para este propósito.

Biodisponibilidade refere-se à taxa e extensão na qual o ingrediente de fármaco ativo ou porção terapêutica é absorvida na circulação sistêmica a partir uma forma de dosagem administrada quando comparada a um padrão ou controle.

A presente invenção descreve métodos para preparação das formulações farmacêuticas da presente invenção. Métodos convencionais para preparação de comprimidos e cápsulas são conhecidos. Tais métodos incluem métodos secos tais como compressão direta e compressão de granulação produzida por compactação, ou métodos úmidos ou outros procedimentos especiais. Em uma modalidade, uma cápsula contendo a formulação farmacêutica da presente invenção é produzida por mistura do componente de fármaco ativo com alguns excipientes, compactação da mistura tal como com um compactador em rolo, moagem da mistura compactada, mistura do material moído com qualquer excipientes remanescentes e carregamento da mistura final em cápsulas.

Em uma modalidade, a formulação farmacêutica do presente é administrada oralmente e é em uma forma de dosagem única. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses únicas adequadamente medidas contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para alcançar o propósito desejado.

A quantidade e freqüência de administração das formulações da presente invenção serão reguladas de acordo com o diagnóstico do clínico assistente considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente bem como severidade dos sintomas a serem tratados. Um regime de dosagem diário recomendado típico para administração oral pode variar de cerca de 50 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, em duas a quatro doses divididas.

A quantidade de composto ativo em uma dose única de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 1 mg a cerca de 1.000 mg, ou de cerca de 50 mg a cerca de 800 mg, ou de cerca de 50 mg a cerca de 600 mg, ou de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg, ou de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg de acordo com a aplicação particular. Em uma modalidade, a

forma de dosagem contém cerca de 200 mg do composto ativo. Em outra modalidade, a forma de dosagem contém cerca de 200 mg do composto ativo.

A dosagem eficaz empregada pode ser variada dependendo das necessidades do paciente e da severidade da condição a ser tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular inclui-se na experiência da técnica. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia quando requerido.

As seguintes formulações exemplificam algumas das formas de dosagem da presente invenção. Na formulação, o "Composto Ativo" designa qualquer um dos compostos de Fórmulas I-XXVI, como definido acima, ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável destes.

EXEMPLO 1: Mistura Seca

Ingrediente	Quantidade
Composto Ativo	200 mg
Celulose microcristalina	0-60 % em peso
Lactose, anidrosa	0-60 % em peso
Croscarmelose de sódio	2-10 % em peso
Lauril Sulfato de sódio	0-10 % em peso
Ácido tartárico	0-10 % em peso
Dióxido de silício	0-3 % em peso
Estearato de magnésio	1-10 % em peso
Casca de cápsula	1 unidade
PESO DE CARGA TOTAL	350-500 mg

Em uma modalidade, o Composto Ativo em pó pode ser misturado com alguns dos ingredientes e compactado com um compactador em rolo para densificar o pó. O compacto resultante é moído, e o compacto moído é misturado com os ingredientes restantes e carregado em uma cápsula ou prensado em um comprimido.

EXEMPLO 2: Mistura Úmida

Ingrediente	Quantidade
Composto Ativo	200 mg
Celulose microcristalina	0-60 % em peso
Lactose, anidrosa	0-60 % em peso
Croscarmelose de sódio	2-10 % em peso
Lauril Sulfato de sódio	0-10 % em peso
Ácido tartárico	0-10 % em peso
Amido pré-gelatinizado	0-15 % em peso
Hidroxipropilmetilcelulose	0-6 % em peso
Estearato de magnésio	1-10 % em peso
Casca de cápsula	1 unidade
PESO DE CARGA TOTAL	350-500 mg

Em uma modalidade, o Composto Ativo em pó pode ser misturado com alguns dos ingredientes, granulado com uma solução de aglutinantes e secado. Os grânulos secos são moídos e misturados com os ingredientes restantes e carregados em uma cápsula ou prensados em um comprimido.

A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmula XI:

Abreviações que são usadas nas descrições dos esquemas, preparações e os exemplos que seguem são:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et_2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bzl: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^{t}: *terc*-Butila

Boc: *terc*-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-Toluenossulfonila

MCPBA: Ácido 3-cloroperbenzóico.

Me: Metila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

Bop: Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

PCC: Piridinioclorocromato

Outras abreviações são comumente usadas, abreviações tais como de acordo com as normas publicadas por *Journal of Organic Chemistry*.

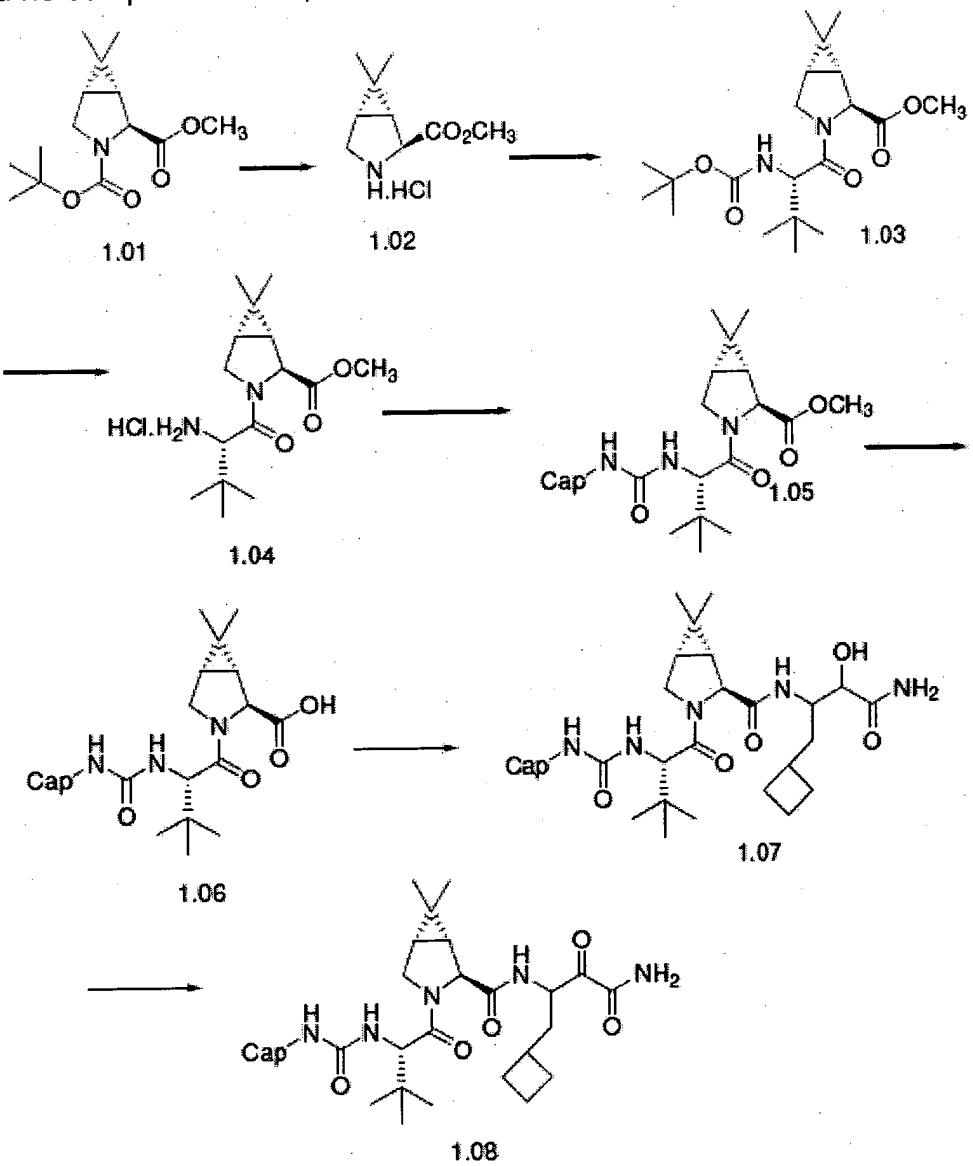
Esquemas Gerais para Preparação de Compostos-Alvo

Os compostos da presente invenção foram sintetizados empre-

gando-se os esquemas gerais (Métodos A-E) descritos abaixo.

Método A

Desproteção da funcionalidade de N-Boc de 1,01 sob condições acídicas forneceu o sal de cloridrato 1,02 que foi subsqüentemente acoplado com N-Boc-*terc*-leucina sob metodologia de acoplamento de peptídeo (Louis A Carpino *e outros*. "Preparation of uronium e immonium salts for peptide coupling", WO 2002094822, página 76) para fornecer 1,03. Desproteção de N-Boc seguida por tratamento com isocianato apropriado forneceu a uréia 1,05. Hidrólise do éster de metila forneceu o ácido 1,06. Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida primária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,07. Oxidação (Moffatt, ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,08.

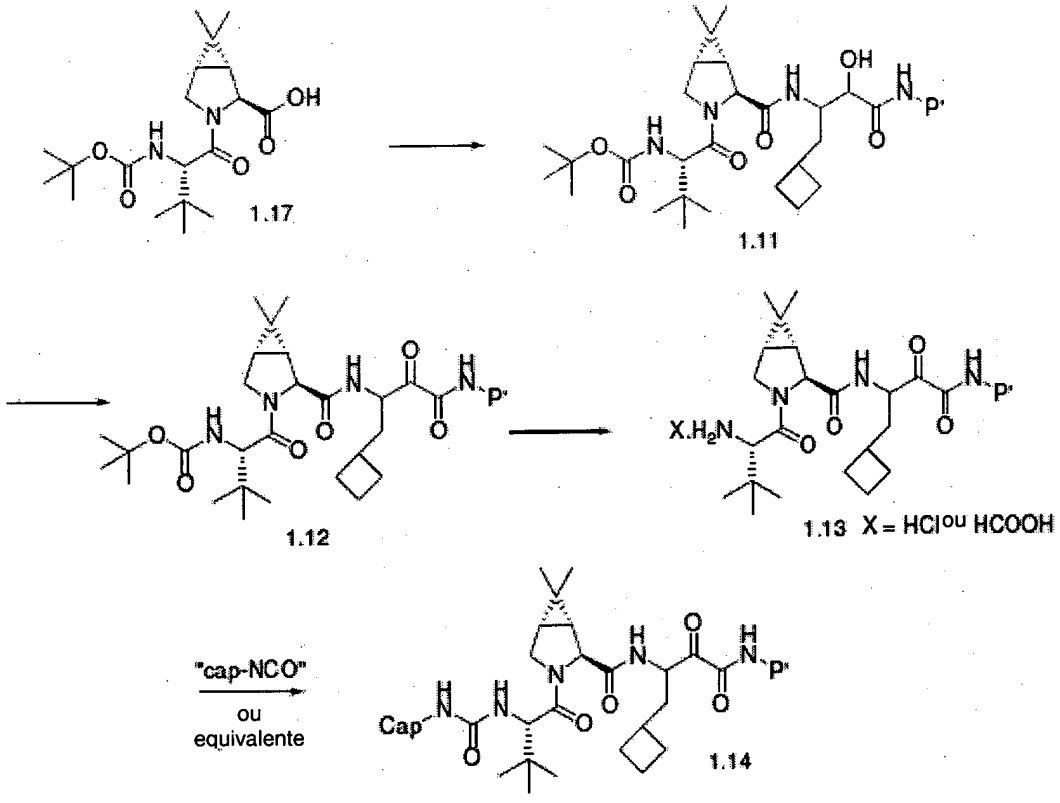


Método B

Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida secundária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,09. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,10.

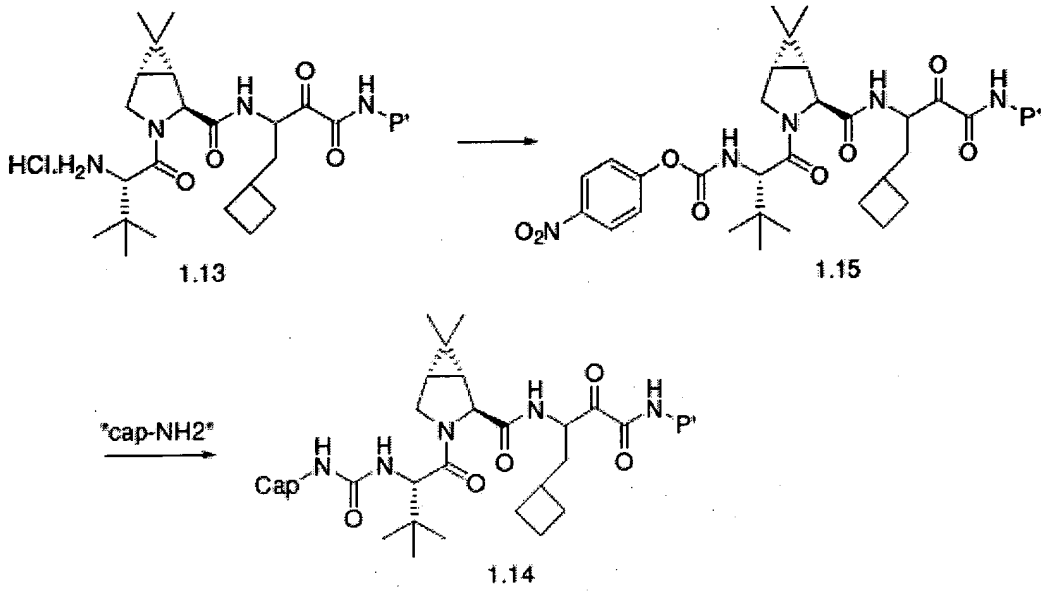
Método C

Em outra variação, o acoplamento de peptídeo do ácido N-Boc-P2-P_3 1,03 com a porção de amida P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,11. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou na ceto-amida 1,12. Desproteção da N-Boc empregando-se ou ácido fórmico ou 4 M de HCl em dioxano forneceu o formiato ou sal de cloridrato 1,13. O tratamento com um isocianato adequado (ou equivalente de isocianato) resultou no composto-alvo 1,14.



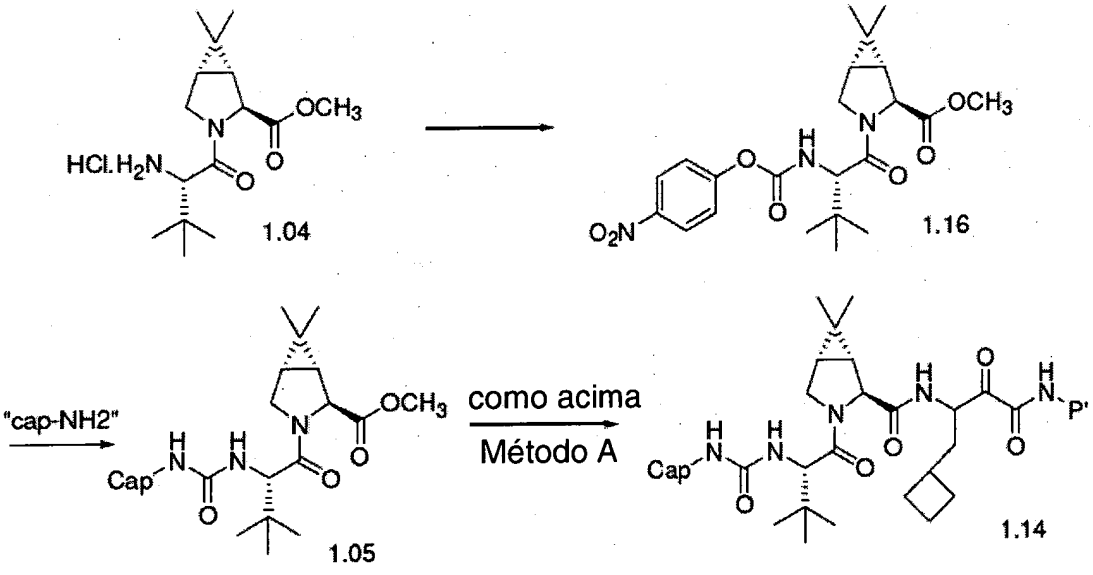
Método D

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato 1,13 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila 1,15 por reação com cloroformiato de 4-nitrofenila. Tratamento subseqüente com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o composto-alvo 1,14.



Método E

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato de dipeptídeo 1,04 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila como descrito acima. Tratamento com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o derivado de uréia 1,05. Hidrólise e outra elaboração como descrito nos Métodos A/B forneceram os compostos-alvo 1,14.



A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos da Fórmula XII:

As abreviações que são usadas nas descrições dos esquemas, preparações e nos exemplos que seguem são:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et_2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bzl: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^tBu ou Bu^t: Terc-butila

Boc: Terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-toluenossulfonila

Me: Metila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilu-

rônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

BOP: Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

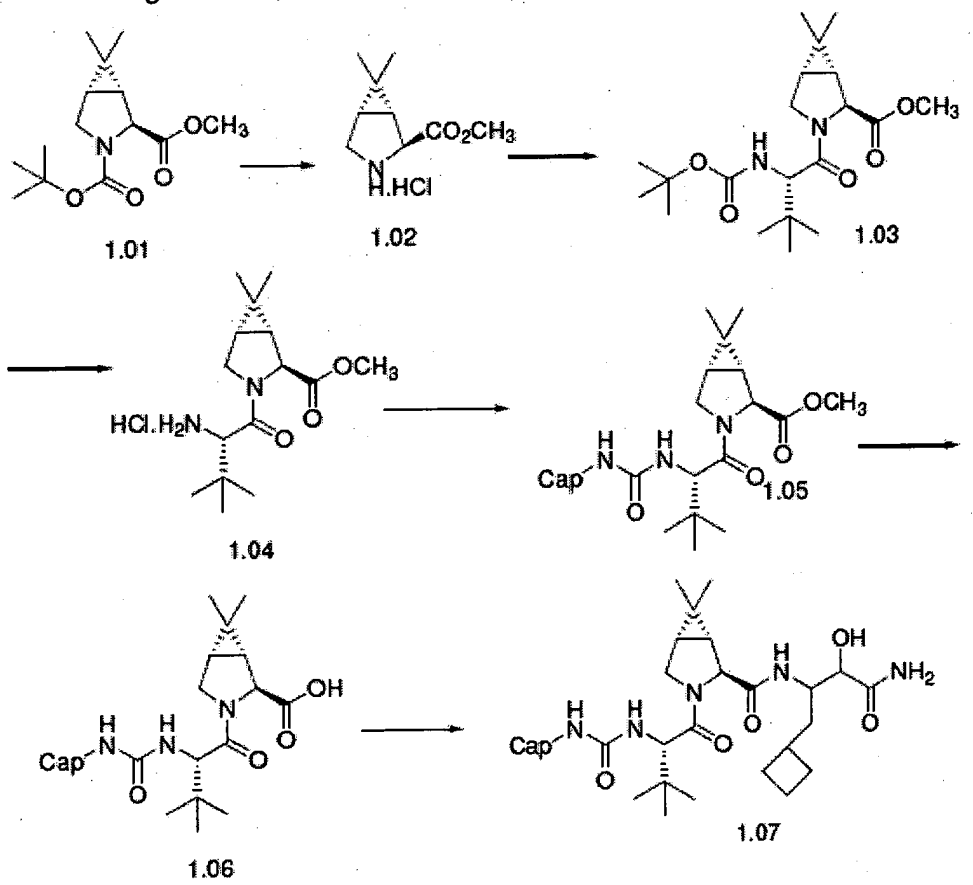
PCC: Piridinioclorocromato

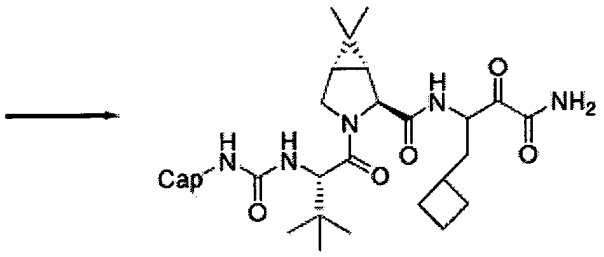
Esquemas Gerais para Preparação de Compostos-alvo

Os compostos da presente invenção foram sintetizados empregando-se os esquemas gerais (Métodos A-E) descritos abaixo.

Método A:

Desproteção da Funcionalidade de N-Boc de 1,01 sob condições acídicas forneceu o sal de cloridrato 1,02 que foi subsqüentemente acoplado com N-Boc-terc-leucina sob metodologia de acoplamento de peptídeo para fornecer 1,03. Desproteção de N-Boc seguida por tratamento com isocianato apropriado forneceu a uréia 1,05. Hidrólise do éster de metila forneceu o ácido 1,06. Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida primária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,07. Oxidação (Moffatt ou processo relacionado - T.T.Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857; ou Dess-Martin's - *J. Org. Chem.*, 1983, *48*, 4155) resultou no composto-alvo 1,08.

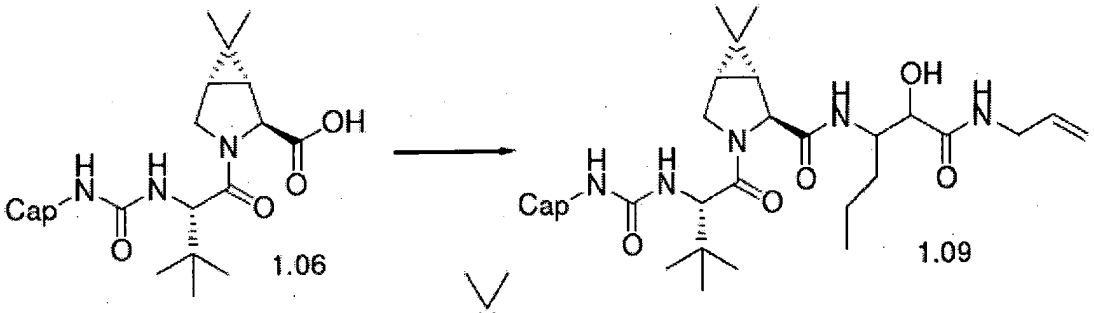




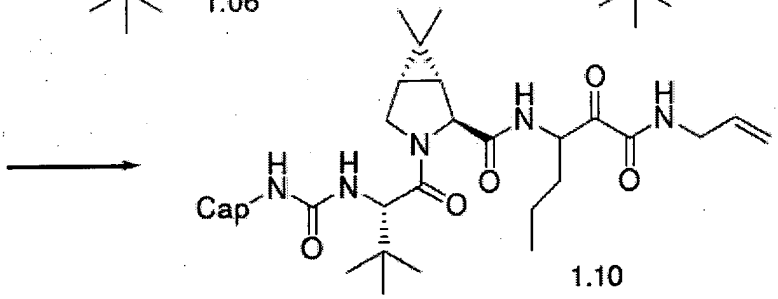
1.08

Método B

Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida secundária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,09. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,10.



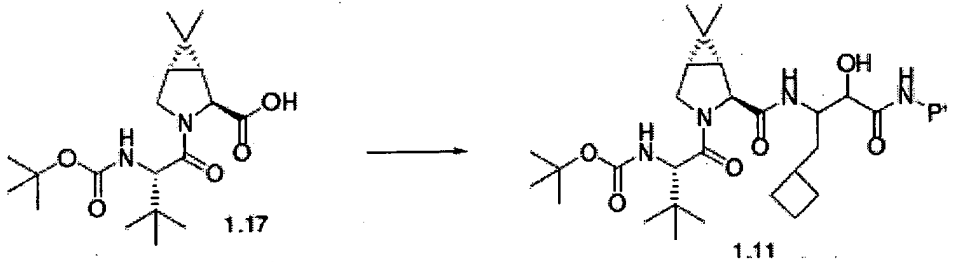
1.06 1.09



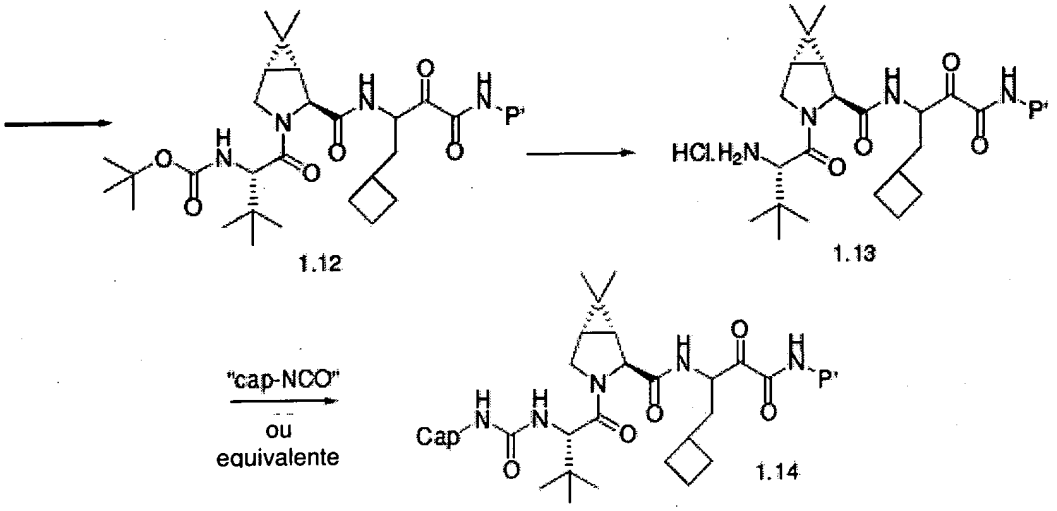
1.10

Método C

Em outra variação, acoplamento de peptídeo do ácido N-Boc-P_2-P_3 1,17 com a porção de amida P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,11. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou na ceto amida 1,12. Desproteção da Funcionalidade de N-Boc forneceu o sal de cloridrato 1,13. Tratamento com um isocianato adequado (ou equivalente de isocianato) resultou no composto-alvo 1,14.

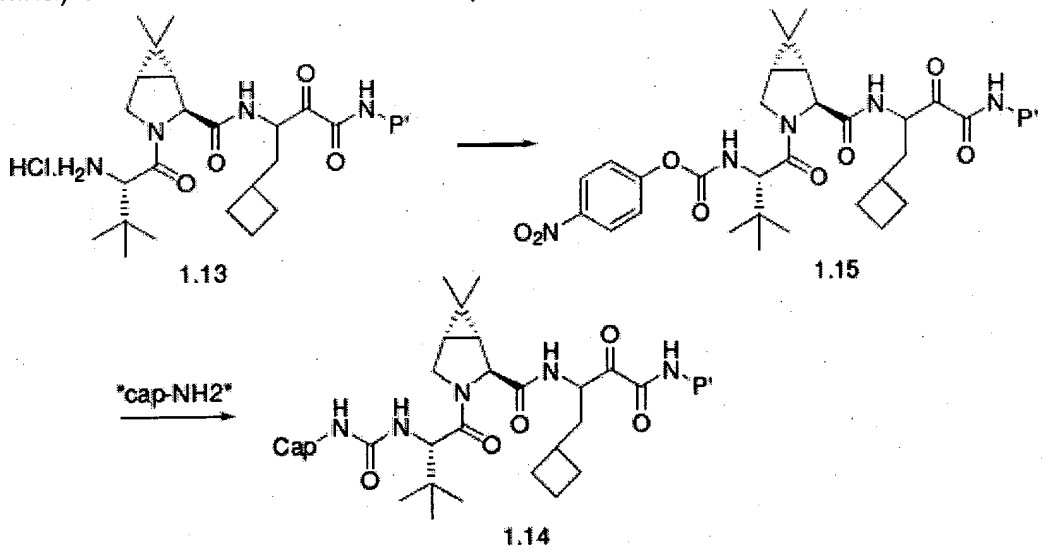


1.17 1.11



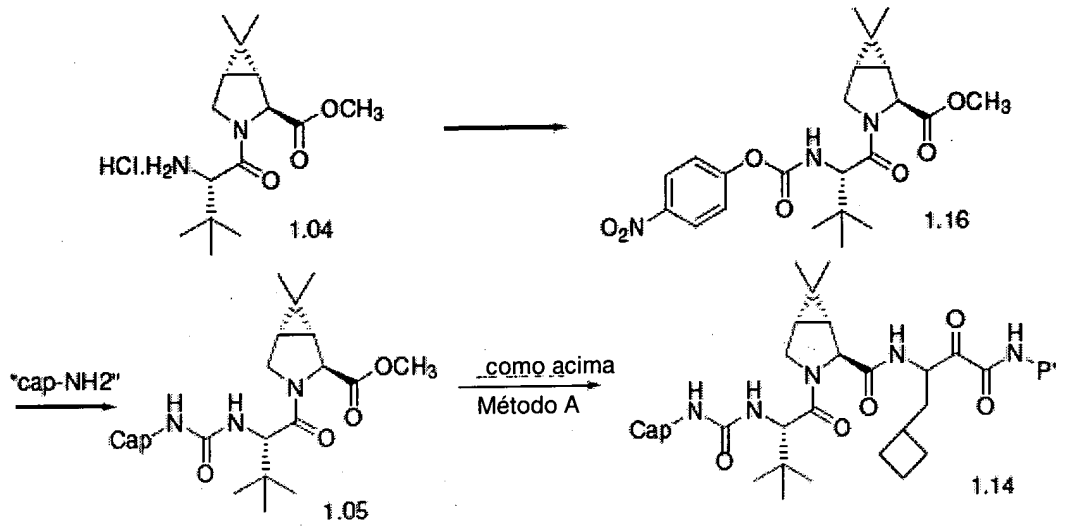
Método D

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato 1,13 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila 1,15 por reação com cloroformiato de 4 - nitrofenila. Tratamento subseqüente com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o composto-alvo 1,14.



Método E

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato de dipeptídeo 1,03 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila como descrito acima. Tratamento com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o derivado de uréia 1,05. Hidrólise e outra elaboração como descrito nos Métodos A/B forneceram os compostos-alvo 1,14.



A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos da Fórmula XIII:

As abreviações que são usadas nas descrições dos esquemas, preparações e nos exemplos que seguem são:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1 -(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

DIAD: Diisopropilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et_2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bz: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^{t}: terc-Butila

Boc: terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-toluenossulfonila

Me: Metila

Ms ou Mesil: Metanossulfonila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

Bop: Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

PCC: Piridinioclorocromato

DIBAL-H: hidreto de alumínio de diisopropila

rt ou RT: Temperatura ambiente

quant.: Produção quantitativa

h ou hr: hora

min: minuto

TFA: Ácido trifluoroacético

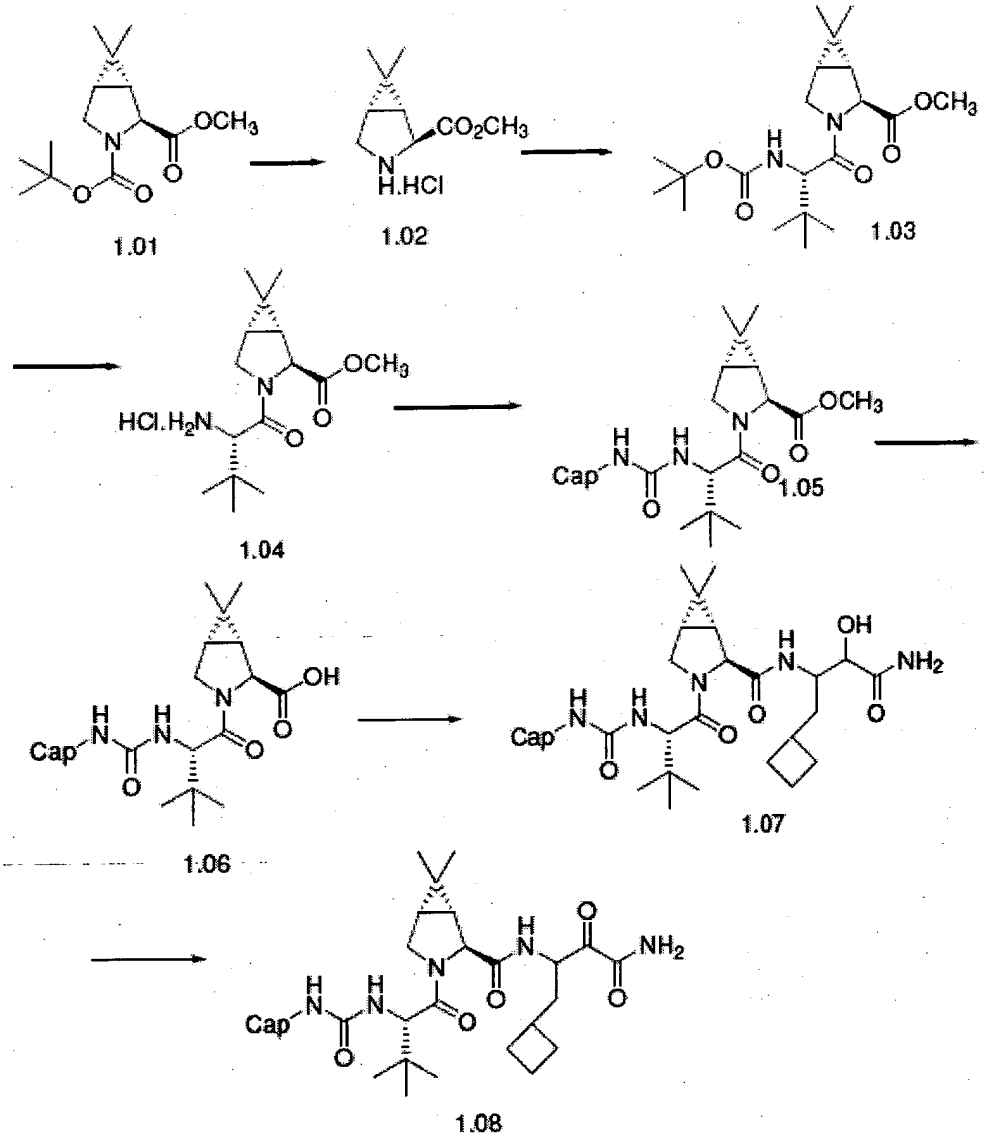
Esquemas Gerais para Preparação de Compostos-alvo

Os compostos da presente invenção foram sintetizados empregando-se os esquemas gerais (Métodos A-E) descritos abaixo.

Método A

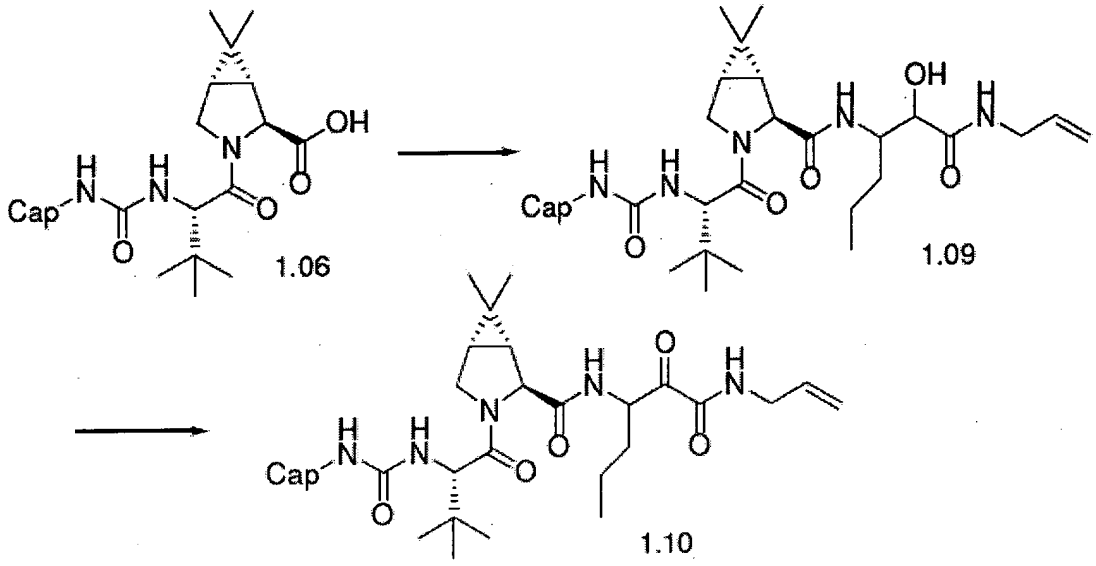
Desproteção da funcionalidade de N-Boc de 1,01 sob condições acídicas forneceu o sal de cloridrato 1,02 que foi subsqüentemente acoplado

com N-Boc-terc-leucina sob metodologia de acoplamento de peptídeo para fornecer 1,03. Desproteção de N-Boc seguida por tratamento com isocianato apropriado forneceu a uréia 1,05. Hidrólise do éster de metila forneceu o ácido 1,06. Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida primária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,07. Oxidação (Moffatt ou processo relacionado - T.T.Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857; ou periodinano de Dess-Martin (*J. Org. Chem.*, 1983, *48*, 4155) resultou no composto-alvo 1,08.



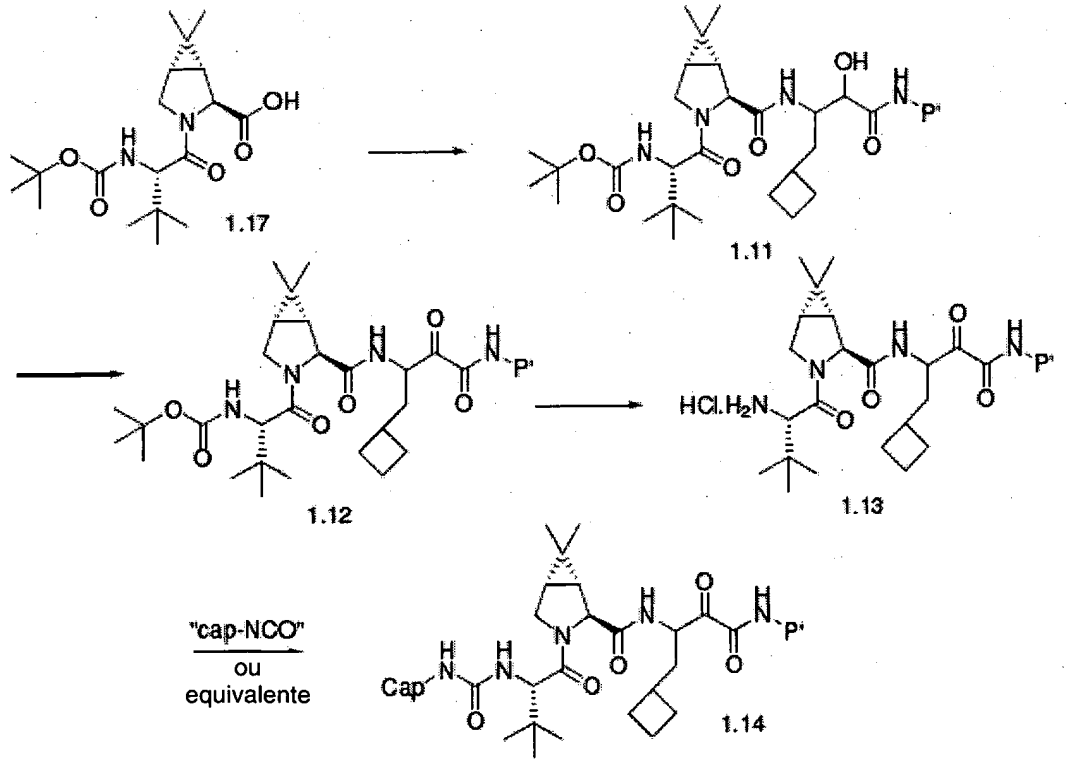
Método B

Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida secundária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,09. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,10.



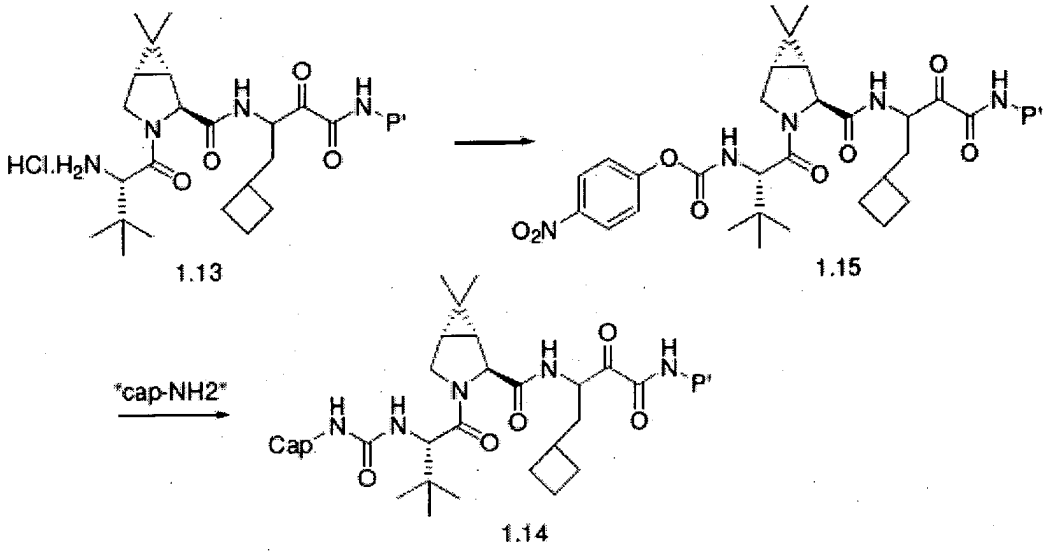
Método C

Em outra variação, acoplamento de peptídeo do ácido N-Boc-P_2-P_3 1,17 com a porção de amida P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,11. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou na ceto amida 1,12. Desproteção da funcionalidade de N-Boc forneceu o sal de cloridrato 1,13. Tratamento com um isocianato adequado (ou equivalente de isocianato) resultou no composto-alvo 1,14.



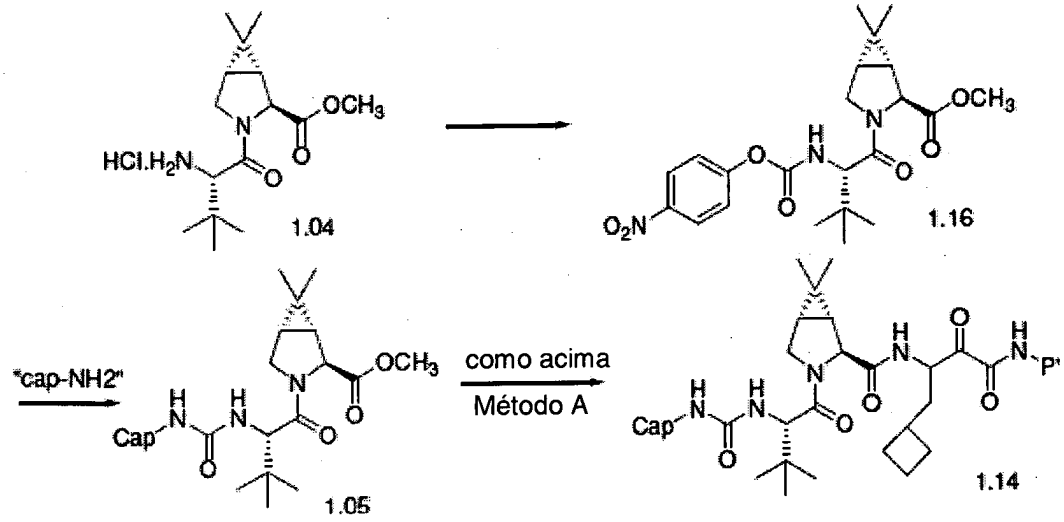
Método D

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato 1,13 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila 1,15 por reação com cloroformiato de 4-nitrofenila. Tratamento subseqüente com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o composto-alvo 1,14.



Método E

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato de dipeptídeo 1,03 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila como descrito acima. Tratamento com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o derivado de uréia 1,05. Hidrólise e outra elaboração como descrito nos Métodos A/B forneceu os compostos-alvo 1,14.



A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos da Fórmula XIV:

Para os procedimentos descritos abaixo, as seguintes abreviações são usadas:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bzl: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

DMF-DMA: N,N-Dimetilformamida-dimetilacetal

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^{t}: terc-Butila

Boc: terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-toluenossulfonila

Me: Metila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

BOP : Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

PCC: Piridinioclorocromato

KHMDS: Hexametildisilazida de Potássio ou bis(trimetilsililamida) de Potássio

NaHMDS: Hexametildisilazida de Sódio ou bis(trimetilsililamida) de Sódio

LiHMDS: Hexametildisilazida de Lítio ou bis(trimetilsililamida) de Lítio

10% Pd/C: Paládio a 10% sobre carbono (em peso).

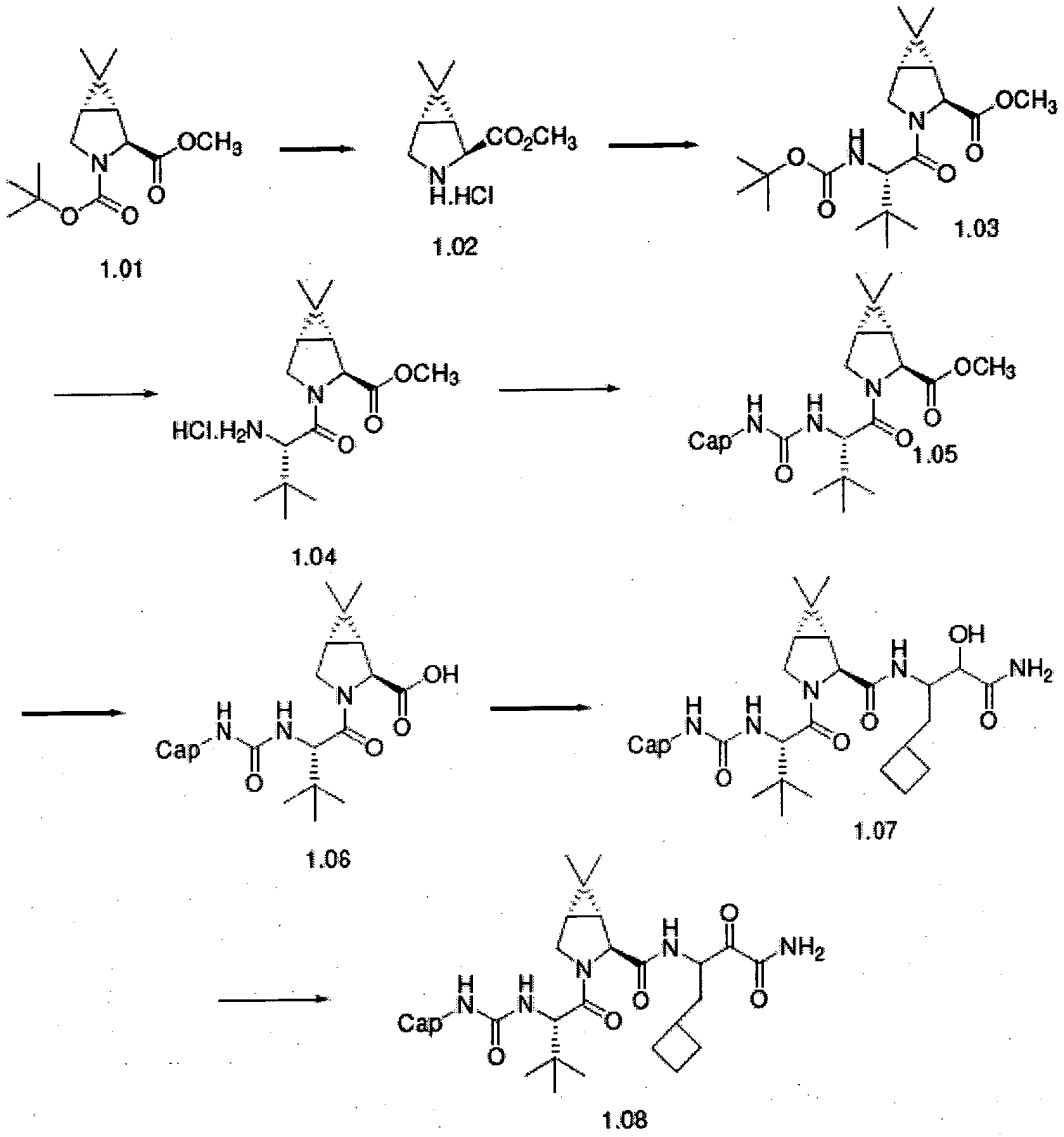
TG: Tioglicerol

Esquemas Gerais para Preparação de Compostos-alvo

Os compostos da presente invenção foram sintetizados empregando-se os esquemas gerais (Métodos A-E) descritos abaixo.

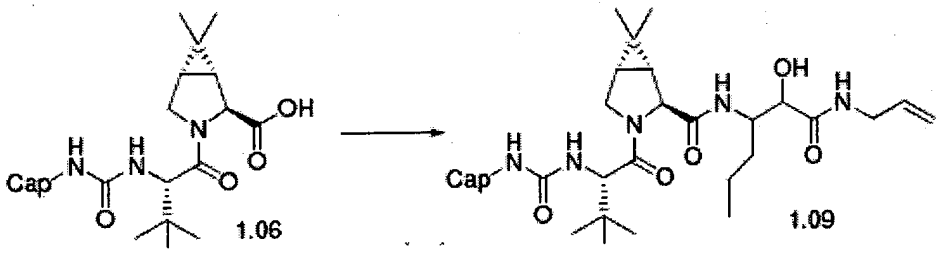
Método A

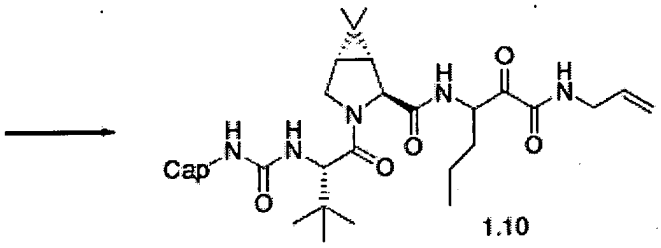
Desproteção da Funcionalidade de N-Boc de 1,01 sob condições acídicas forneceu o sal de cloridrato 1,02 que foi subsqüentemente acoplado com N-Boc-terc-leucina sob metodologia de acoplamento de peptídeo para fornecer 1,03. Desproteção de N-Boc seguida por tratamento com isocianato apropriado forneceu a uréia 1,05. Hidrólise do éster de metila forneceu o ácido 1,06. Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida primária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,07. Oxidação (Moffatt oxidação ou processo relacionado - Veja, T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857), ou Periodinano de Dess-Martin- *J. Org. Chem.*, (1983) 48, 4155) resultou no composto-alvo 1,08.



Método B

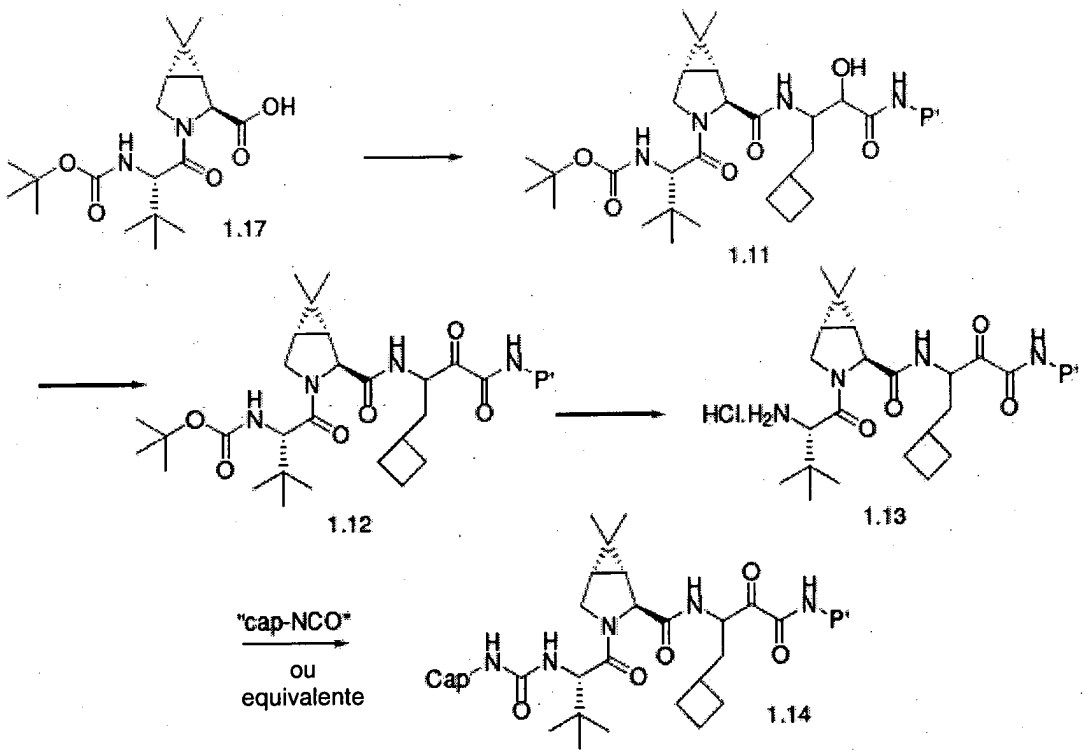
Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida secundária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,09. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,10.





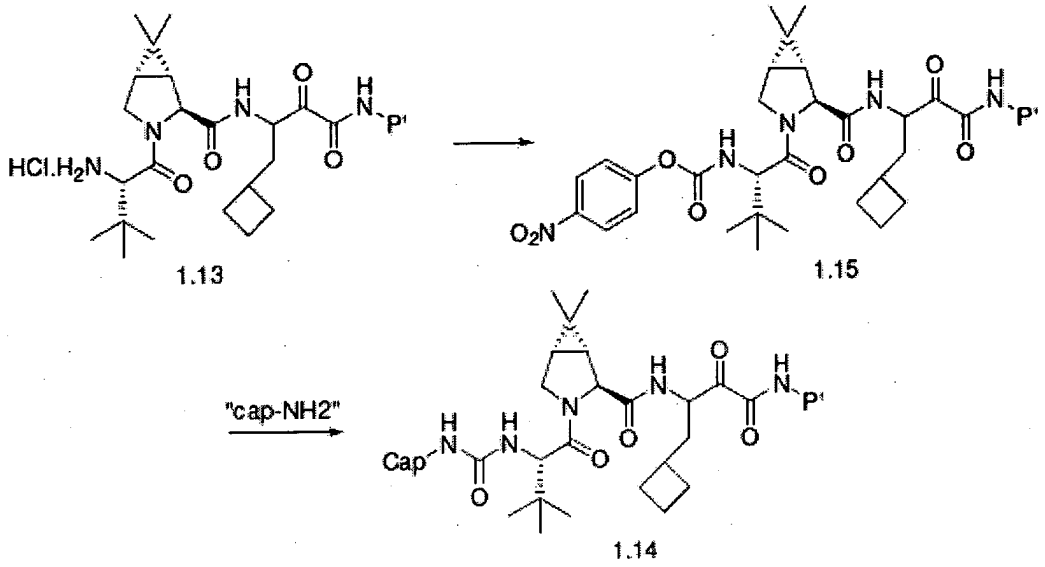
Método C

Em outra variação, acoplamento de peptídeo do ácido N-Boc-P2-P_3 1,17 com a porção de amida P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,11. Oxidação (Moffatt ou Periodinano de Dess-Martin) resultou na ceto amida 1,12. Desproteção da Funcionalidade de N-Boc forneceu o sal de cloridrato 1,13. Tratamento com um isocianato adequado (ou equivalente de isocianato) resultou no composto-alvo 1,14.



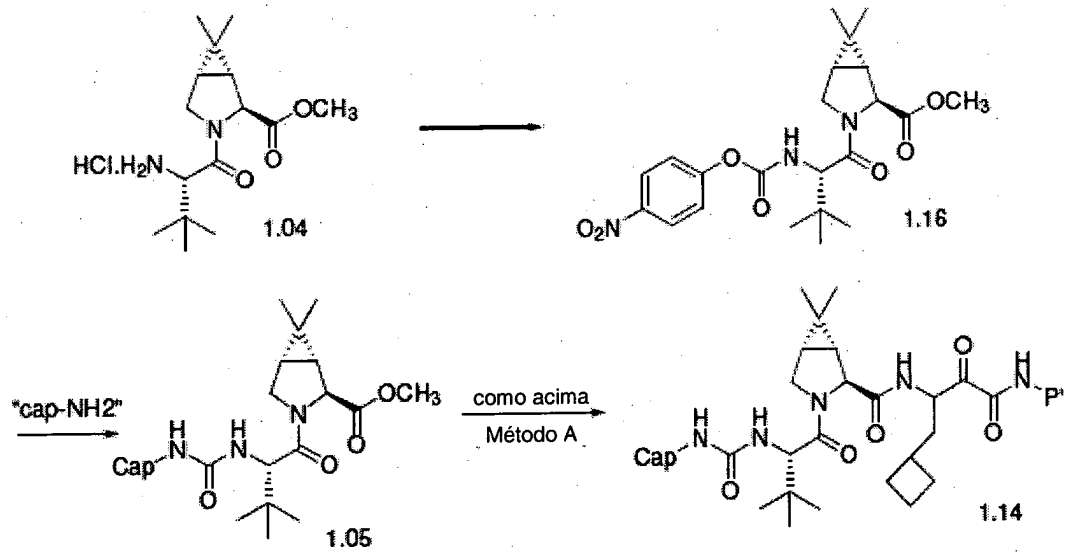
Método D

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato 1,13 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila 1,15 por reação com cloroformiato de 4-nitrofenila. Tratamento subseqüente com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o composto-alvo 1,14.



Método E

Em ainda outra variação, o sal de cloridrato de dipeptídeo 1,03 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila como descrito acima. Tratamento com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o derivado de uréia 1,05. Hidrólise e outra elaboração como descrito nos Métodos A/B forneceram os compostos-alvo 1,14.



A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos da Fórmula XV:

Para os procedimentos descritos abaixo, as seguintes abreviações são usadas:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bzl: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^{t}: terc-Butila

Boc: terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-toluenossulfonila

Me: Metila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

BOP : Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

PCC: Piridinioclorocromato

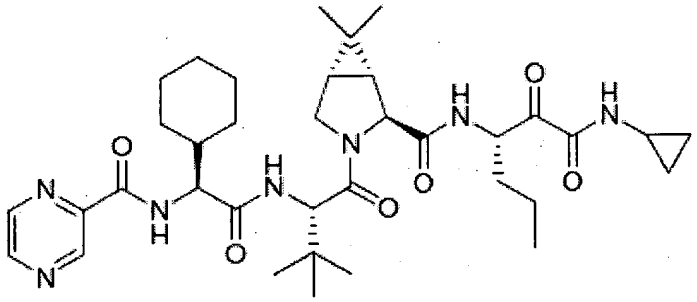
KHMDS: Hexametildisilazida de Potássio ou bis(trimetilsililamida) de Potássio

NaHMDS: Hexametildisilazida de Sódio ou bis(trimetilsililamida) de Sódio

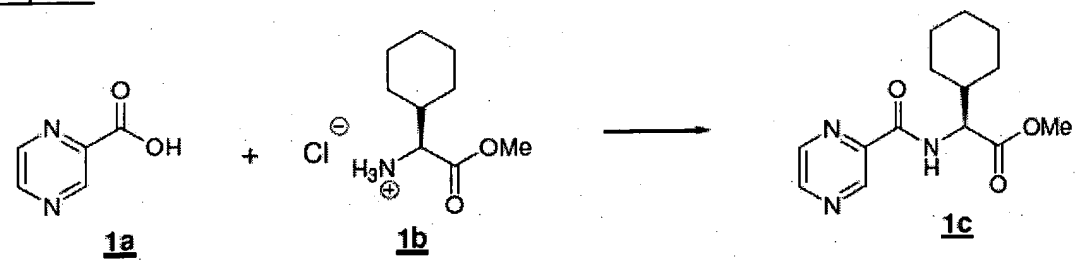
LiHMDS: Hexametildisilazida de Lítio ou bis(trimetilsililamida) de Lítio

10% Pd/C: Paládio a 10% sobre carbono (em peso).

Exemplo Preparativo 1:



Etapa A

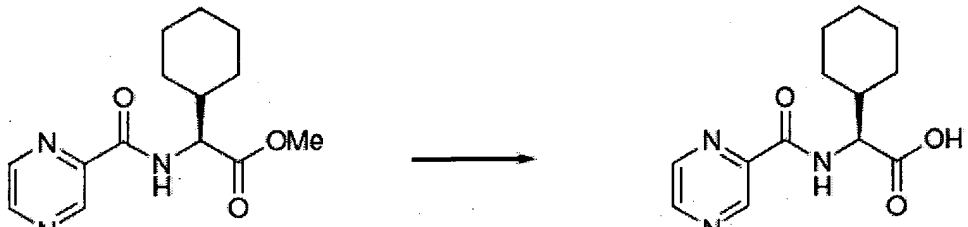


1a 1b 1c

Uma solução de ácido pirazinacarboxílico 1a (3 g) em 150 mL de diclorometano seco e 150 mL de DMF seco foi agitada a 0°C e tratada com HATU (1,4 eq, 6,03 g). Cloridrato de L-cicloexilglicina 1b (1,2 eq, 6,03 g) foi adicionado em pequenas porções. Em seguida, N-metilmorfolina (4 eq, 10 mL, d 0,920) foi adicionada em gotas. A mistura de reação foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 20 h. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em 500 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (100 mL), 1N de HCl aquoso (100 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (100 mL), e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 5:95 a 3:7)

para fornecer o produto 1c como um sólido branco.

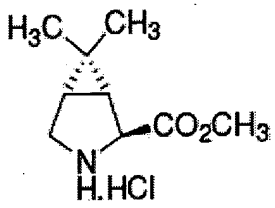
Etapa B



1c 1d

Uma solução de éster de metila 1c (6,5 g) em 270 mL de uma mistura de 1:1:1 de THF/MeOH/água foi resfriada até 0°C e tratada com monoidrato de hidróxido de lítio (2,5 eq, 2,45 g). A mistura foi agitada e monitorada por TLC (acetona/hexanos; 2:8). Quando todo o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi tratada com 100 mL de 1N de HCl aquoso e a mistura foi concentrada sobre o *rotavap*. Diclorometano (250 mL) foi adicionado e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas para fornecer o produto 1d como um sólido branco.

Etapa C

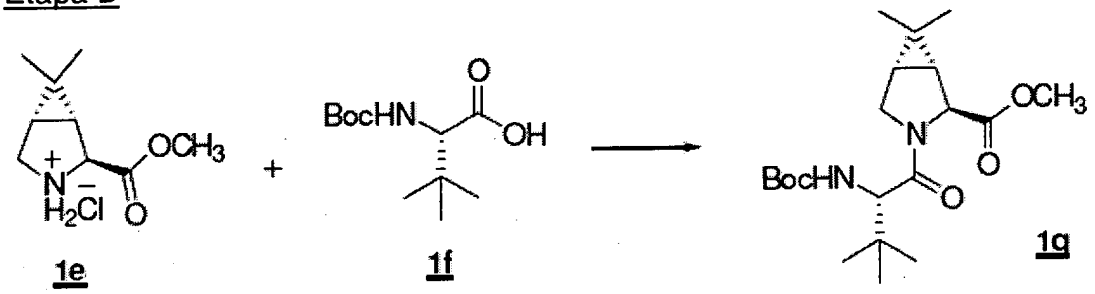


1e

O éster de amino 1e foi preparado seguindo o método de R. Zhang e J. S. Madalengoitia (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 330), com a exceção de que o grupo Boc foi clivado pela reação do aminoácido protegido por Boc com HCl metanólico (4M de HCl em dioxano foram também empregados para as desproteção).

(Observe: Em uma variação da síntese reportada, o ileto de sulfônio foi substituído com o ileto de fosfônio correspondente).

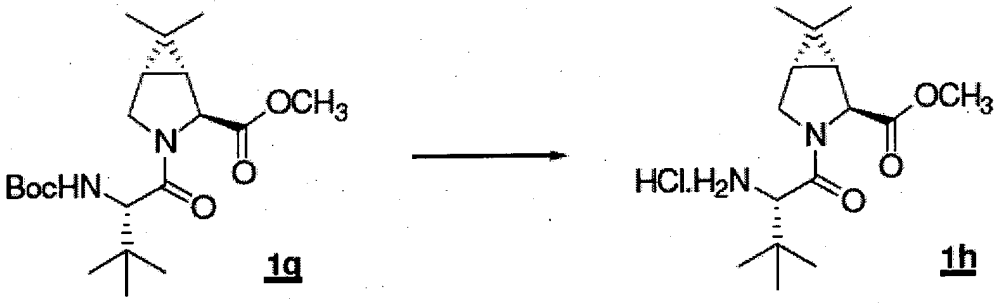
Etapa D



1e 1f 1g

Uma solução de Boc-terc-Leu 1f (Fluka, 5,0 g, 21,6 mmols) em CH_2Cl_2/DMF seco (50 mL, 1:1) foi resfriada até 0°C e tratada com o cloridrato de amina 1e (5,3 g, 25,7 mmols), NMM (6,5 g, 64,8 mmols) e reagente BOP (11,6 g, 25,7 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, diluída com HCl aquoso (1 M) e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1M de HCl aquoso, $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia (SiO_2, Acetona/Hexano 1:5) para produzir 1g como um sólido incolor.

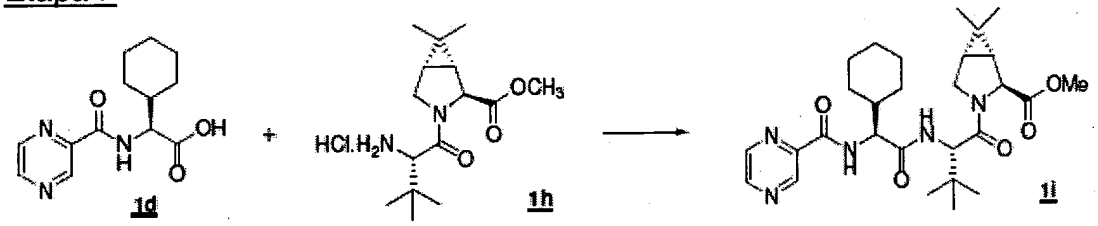
Etapa E



1g 1h

Uma solução de éster de metila 1g (4,0 g, 10,46 mmols) foi dissolvida em 4M de HCl em dioxano e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para obter o sal de cloridrato de amina, 1h que foi usado sem purificação.

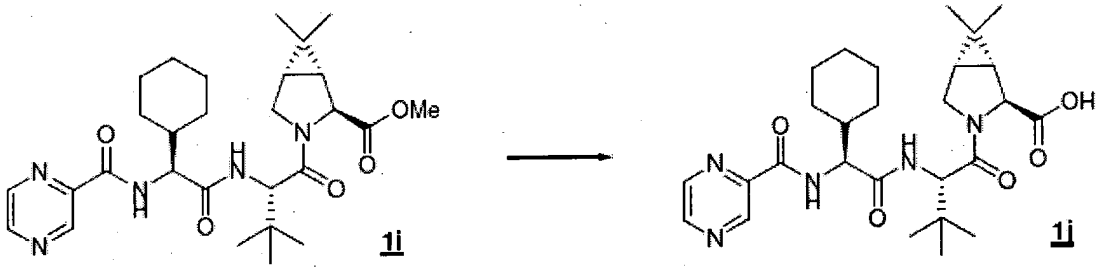
Etapa F



1d 1h 1i

Uma solução de ácido 1d (100 mg) em 5 mL de diclorometano

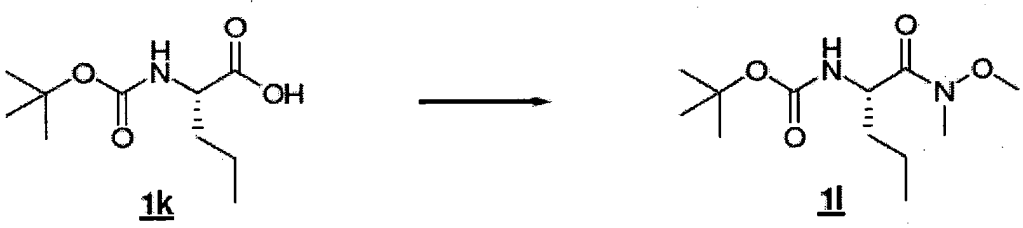
seco e 5 mL de DMF seco foi agitada a 0ºC e tratada com HATU (1,4 eq, 202 mg). O cloridrato de amina 1h (1,2 eq, 146 mg) foi adicionado. Em seguida, N-metilmorfolina (4 eq, 0,17 mL, d 0,920) foi também adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante a noite. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em 80 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (10 mL), 1N de HCl aquoso (10 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (10 mL), e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 4:6) para fornecer o produto 1i como um sólido branco.



1i 1j

Uma solução de éster de metila 1i (180 mg) em 9 mL de uma mistura de 1:1:1 de THF/MeOH/água foi resfriada até 0ºC e tratada com monoidrato de hidróxido de lítio (2,5 eq, 35 mg). A mistura foi agitada e monitorada por TLC (acetona/hexanos; 3:7). quando todo o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi tratada com 50 mL de 1N de HCl aquoso e a mistura foi concentrada sobre o *rotavap*. Diclorometano (80 mL) foi adicionado e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas para fornecer o produto 1j como um sólido branco.

Etapa H

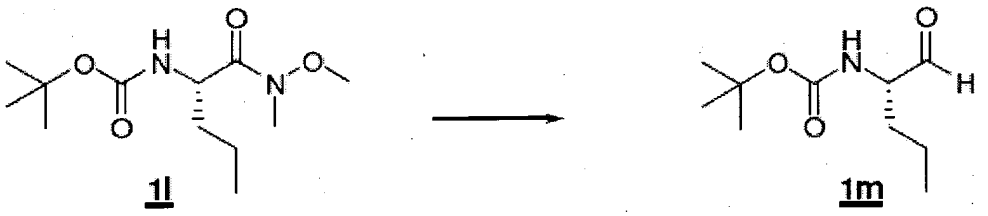


1k 1l

Uma solução de ácido 1k (2 g) em 100 mL de diclorometano se-

co e 5 mL de DMF foi tratada com cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 eq, 986 mg), reagente BOP (1,1 eq, 4,47 g), e N-metilmorfolina (3,3 eq, 3,3 mL, d 0,920) nesta ordem. A mistura foi aquecida para 50°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para metade de seu volume e diluída com 400 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (80 mL), 1M de HCl aquoso (80 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (80 mL), e salmoura (80 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 5:95 a 3:7) para fornecer o produto 1l como um óleo claro.

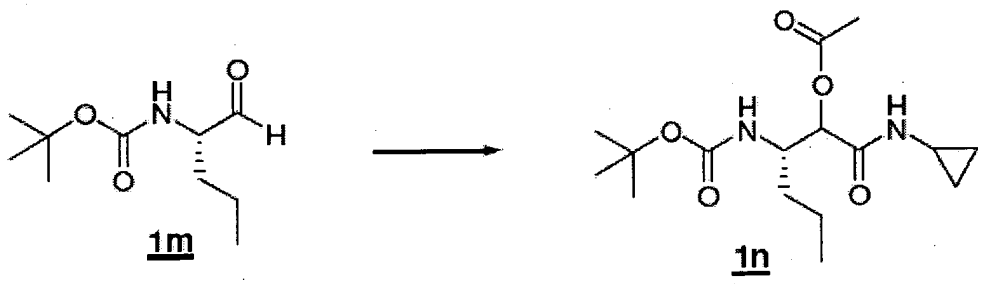
Etapa I



1l 1m

Uma solução de amida 1l (2,2 g) em 100 mL de THF seco foi resfriada até°C. Solução de hidreto de alumínio de lítio (1,3 eq) foi adicionada em gotas. O banho de resfriamento foi removido após 5 min e a mistura foi deixada atingir a temperatura ambiente. Análise TLC (acetato de etila/hexanos; 2:8) mostrou que todo o material de partida foi consumido. O LAH em excesso foi cuidadosamente extinto por adição de gotas de sulfato de hidrogênio de sódio saturado aquoso. A mistura foi diluída com 200 mL de éter e sulfato de hidrogênio de sódio saturado aquoso foi adicionado em pequenas porções até um sólido branco precipitar-se. A mistura foi filtrada através de celita e o filtrado foi lavado com 50 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetato de etila/hexanos; 5:95 a 4:6) para fornecer o produto de aldeído 1m como um óleo incolor.

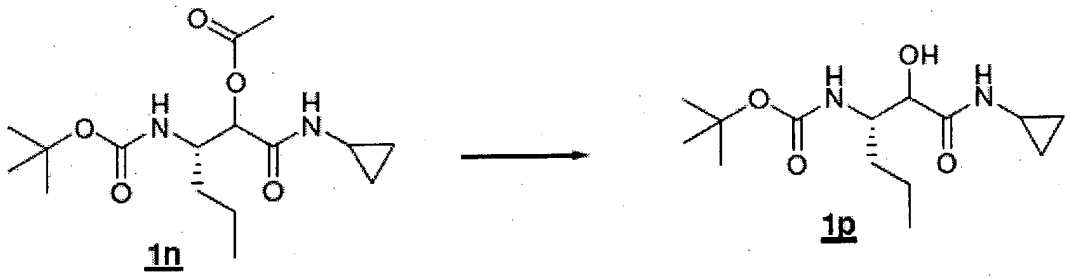
Etapa J



1m 1n

Uma solução de aldeído 1m (1,8 g) em 100 mL de diclorometano seco foi tratada com isonitrila (1,1 eq, 680 mg) e ácido acético (2 eq, 1,02 mL, d 1,0149). A mistura foi agitada durante a noite. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetato de etila/hexanos; 2:8 to 6:4) para fornecer o produto 1n como um sólido branco.

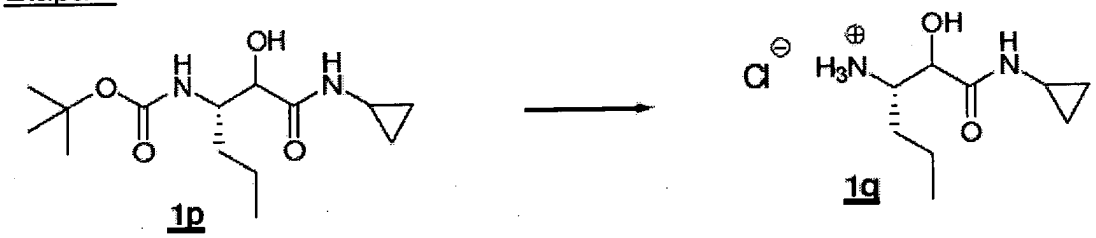
Etapa K



1n 1p

Uma solução de acetato 1n (1,6 g) em 60 mL de uma mistura de 1:1:1 de THF/MeOH/água foi tratada com monoidrato de hidróxido de lítio e agitada durante aproximadamente 1 hora até todo o material de partida ser consumido como determinado por análise TLC (acetato de etila/hexanos; 1:1). Os voláteis foram removidos em *rotavap* e o resíduo foi diluído com diclorometano (150 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi diluída com 30 mL de solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa e extraída com diclorometano (3 x 80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para fornecer o produto 1p como um sólido branco.

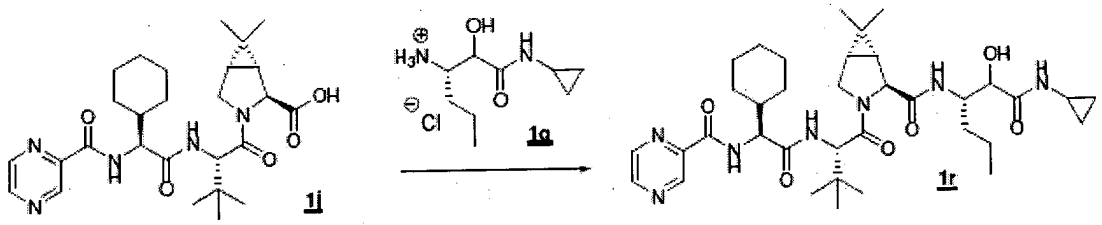
Etapa L



1p 1q

A amina protegida por N-Boc 1p (1,5 g) foi dissolvida em 20 mL de 4M de HCl em dioxano. A mistura de reação foi agitada durante cerca de 1 hora até todo o material de partida ser consumido. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo para fornecer o produto 1q como um sólido branco.

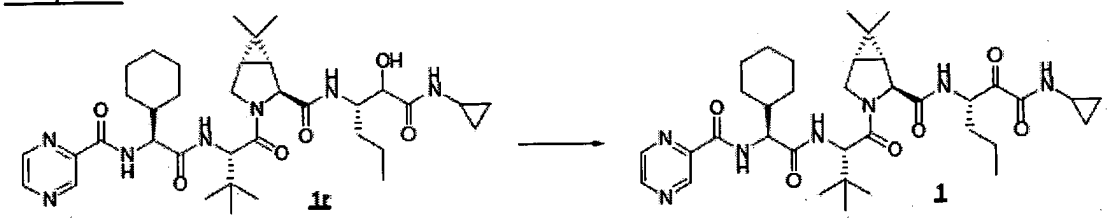
Etapa M



1j 1q 1r

Uma solução de ácido 1j (50 mg) em 2 mL de diclorometano seco e 2 mL de DMF seco foi agitada a 0ºC e tratada com HATU (1,4 eq, 52 mg). O cloridrato de amina 1q (1,2 eq, 26 mg) foi adicionado. Em seguida, N-metilmorfolina (4 eq, 0,042 mL, d 0,920) foi também adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante a noite. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em 80 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (10 mL), 1N de HCl aquoso (10 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (10 mL), e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto 1r foi usado sem outra purificação.

Etapa N



1r 1

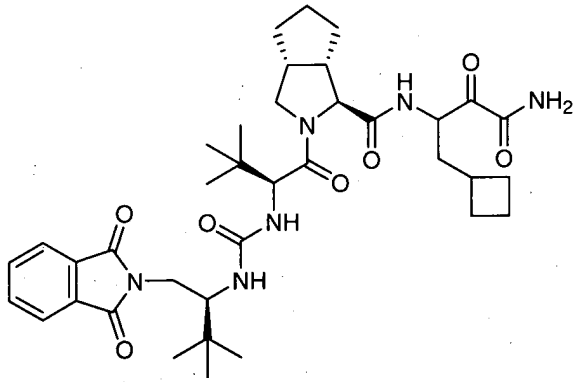
Uma solução de álcool 1r (65 mg) em 5 mL de diclorometano seco foi tratada com periodinano de Dess-Martin (3 eq, 121 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistu-

ra foi tratada com solução de tiossulfato sódio a 1M aquoso (10 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (10 mL) e agitada durante 15 minutos. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 2:8 a 5:5) para fornecer o produto 1 como um sólido branco.

Alguém versado na técnica entenderá que outros compostos adequados de Fórmula XV podem ser preparados de uma maneira similar àquela descrita acima .

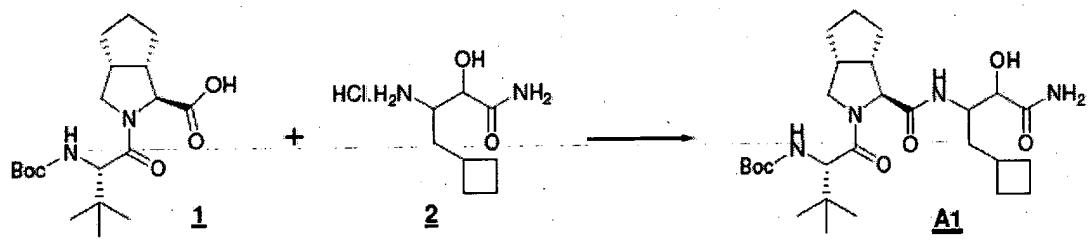
A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmula XVI:

Exemplo Preparativo A



A

Etapa 1

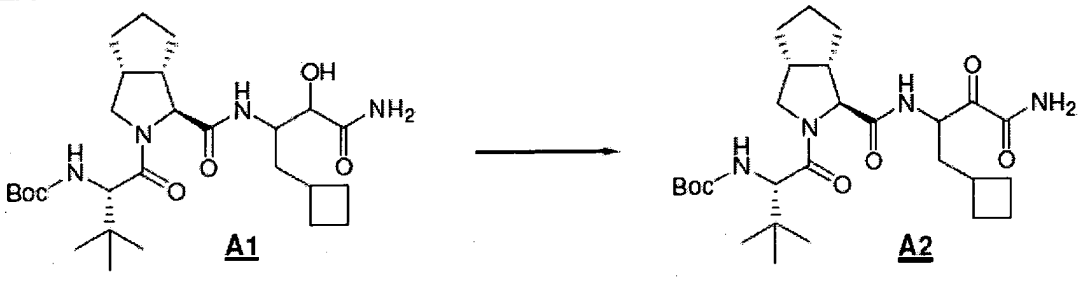


1 2 A1

Uma solução de ácido 1 (255 mg) em 5 mL de diclorometano seco e 5 mL de DMF seco foi agitada a 0ºC e tratada com HATU (368 mg). O cloridrato de amina 2 (201 mg) foi adicionado seguido por adição de N-metilmorfolina (0,42 mL). A mistura de reação foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Todos os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi apreendido em 100 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl aquoso (15 mL), NaH-

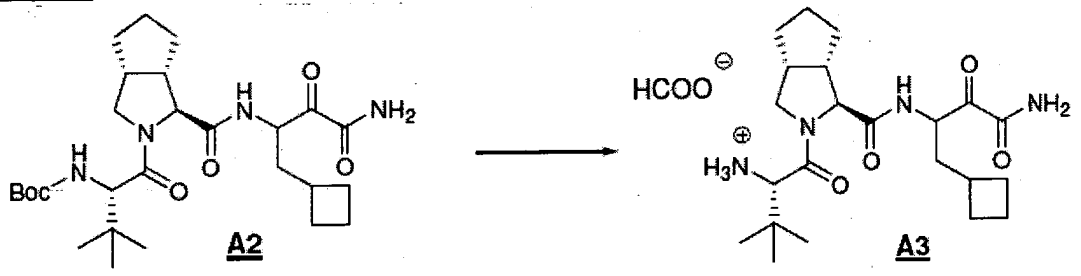
CO_3 saturado aquoso (15 mL), água (15 mL), salmoura (15 mL), secada sobre MgSO4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado A1. Nenhuma outra purificação foi realizada para o produto.

Etapa 2



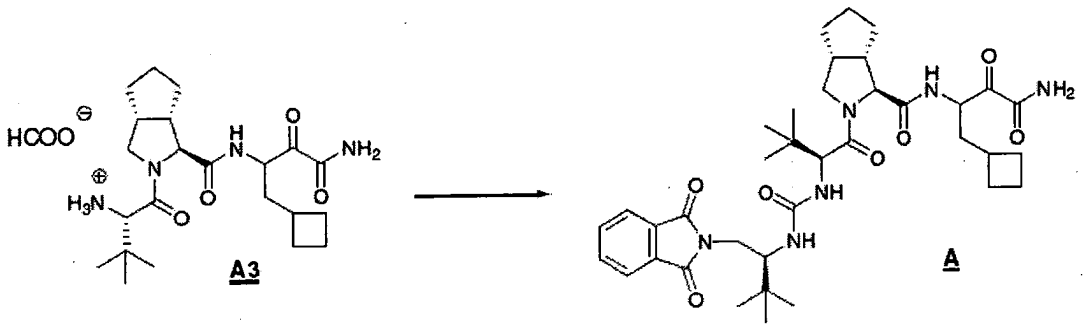
Uma solução de A1 (360 mg) em 20 mL de uma mistura de 1:1 de tolueno/DMSO foi tratada com EDCI (1,3 g) e ácido dicloroacético (0,42 mL, d 1,563). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 3 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com $NaHCO_3$ saturado aquoso (15 mL), 1N de HCl aquoso (15 mL), e salmoura (15 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 2:8 a 5:5) para fornecer o produto A2 em 84% de rendimento.

Etapa 3



A amina protegida por N-Boc A2 foi tratada com 10 mL de ácido fórmico. A solução resultante foi agitada durante 2 horas. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Nenhuma outra purificação foi feita para o produto A3.

Etapa 4



A3 A

A uma solução do sal de amina A3 em 1 mL de cloreto de metileno seco foi adicionado N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). A solução resultante foi resfriada em um banho de água gelada e uma solução de isocianato em tolueno (2,5 mL de uma solução a 0,135 M) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas (temperatura 0 a 25ºC). A mistura de reação foi diluída com 60 mL de diclorometano e lavada com 15 mL de 1N de HCl aquoso. A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para fornecer o produto A (15 mg) como um sólido branco em 20% de rendimento. HRMS (FAB) calculado para $C_{37}H_{53}N_6O_7$ [M+H] 693.3976; encontrado 693.3987.

Alguém versado na técnica entenderá que outros compostos adequados de Fórmula XVI podem ser preparados de uma maneira similar àquela descrita acima.

A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmula XVII:

As abreviações que são usadas nas descrições dos esquemas, preparações e nos exemplos que seguem são:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbobil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-Dicicloexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Bzl: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iBoc: Isobutoxicarbonila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^{t}: terc-Butila

Boc: terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

Cp: Ciclopentildienila

Ts: p-toluenossulfonila

Me: Metila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina

BOP : Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

PCC: Piridinioclorocromato

KHMDS: Hexametildisilazida de Potássio ou bis(trimetilsililamida) de Potás-

sio

NaHMDS: Hexametildisilazida de Sódio ou bis(trimetilsililamida) de Sódio

LiHMDS: Hexametildisilazida de Lítio ou bis(trimetilsililamida) de Lítio

10% Pd/C: Paládio a 10% sobre carbono (em peso).

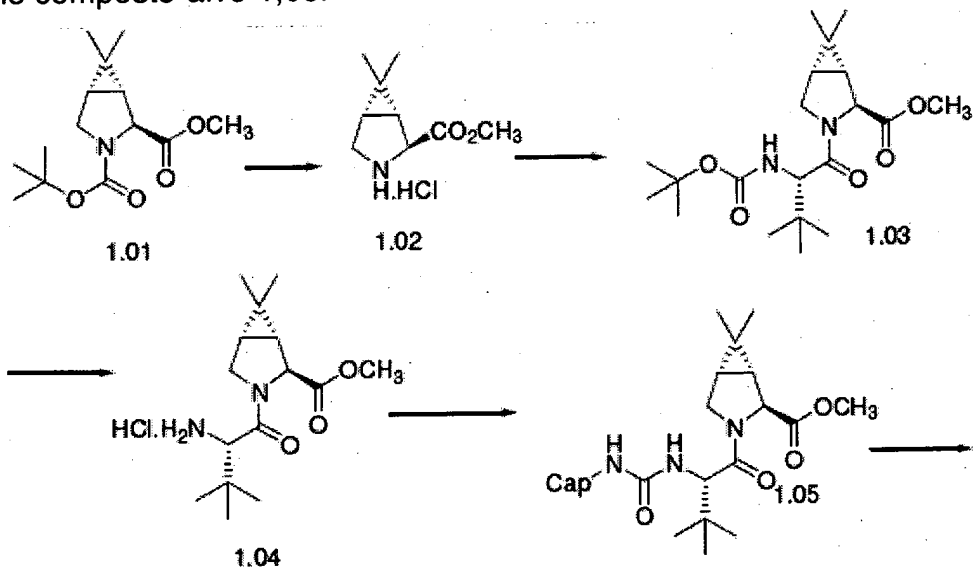
TG: Tioglicerol

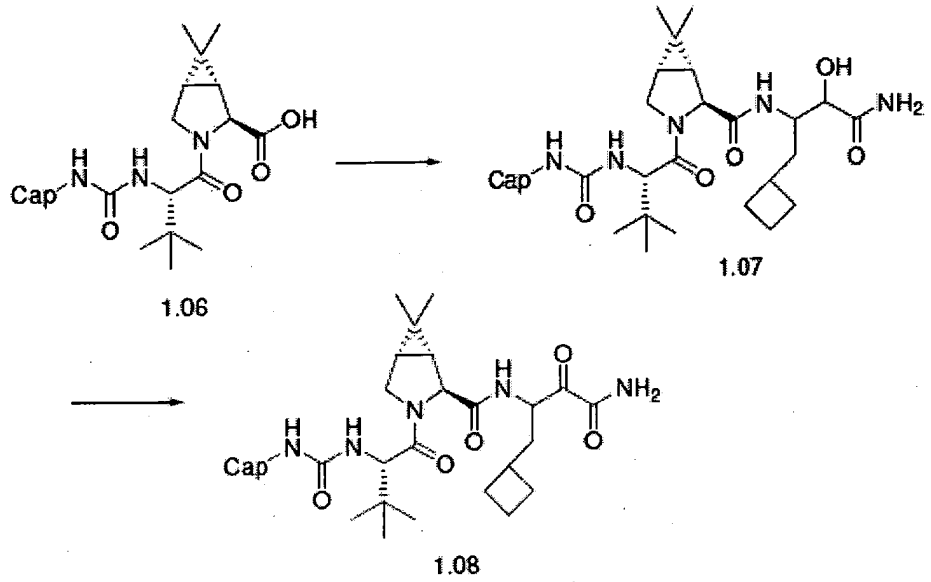
Esquemas gerais para Preparação de Compostos-alvo

Os compostos da presente invenção foram sintetizados empregando-se os esquemas gerais (Métodos A-E) descritos abaixo.

Método A

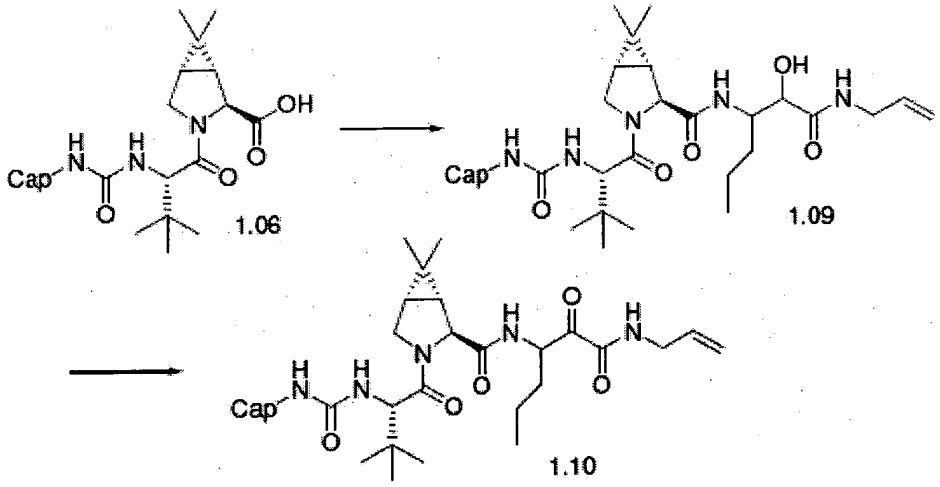
Desproteção da funcionalidade de N-Boc de 1,01 sob condições acídicas forneceu o sal de cloridrato 1,02 que foi subsqüentemente acoplado com N-Boc-terc-leucina sob metodologia de acoplamento de peptídeo para fornecer 1,03. Desproteção de N-Boc seguida por tratamento com isocianato apropriado forneceu a uréia 1,05. Hidrólise do éster de metila forneceu o ácido 1,06. Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida primária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,07. Oxidação (oxidação Moffatt ou processo relacionado - Veja, T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857), ou Periodinano de Dess-Martin- *J. Org. Chem.*, (1983) 48, 4155) resultou no composto-alvo 1,08.





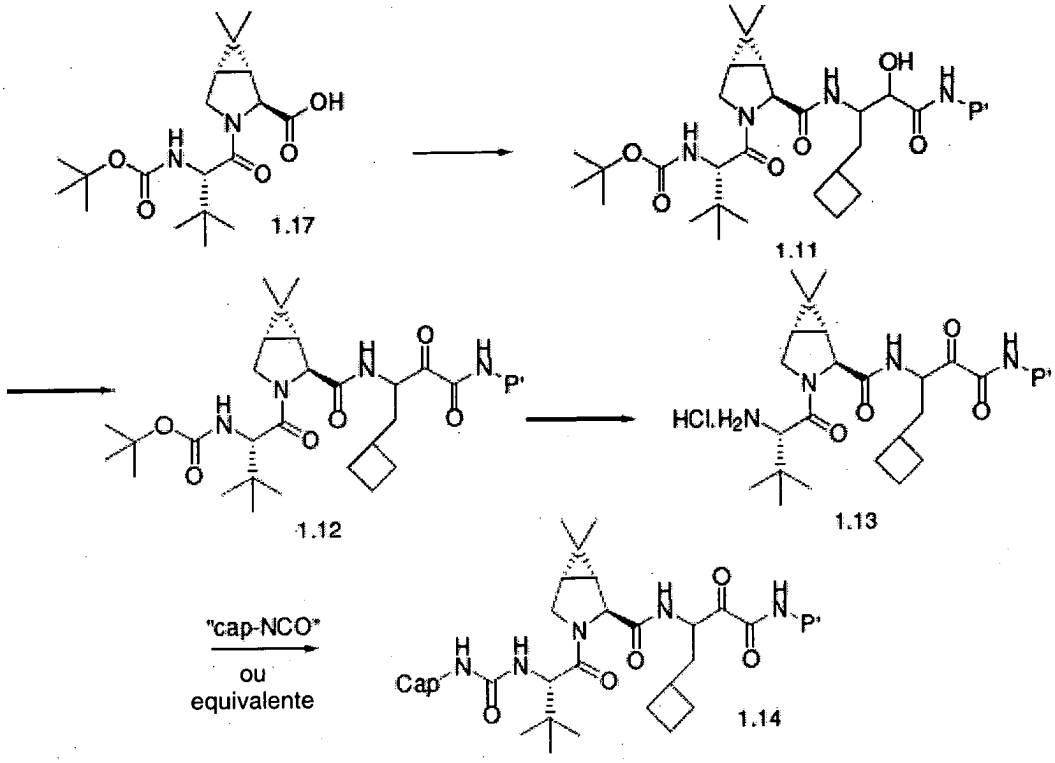
Método B

Acoplamento de peptídeo do ácido 1,06 com a porção de amida secundária P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,09. Oxidação (Moffatt ou Dess-Martin's) resultou no composto-alvo 1,10.



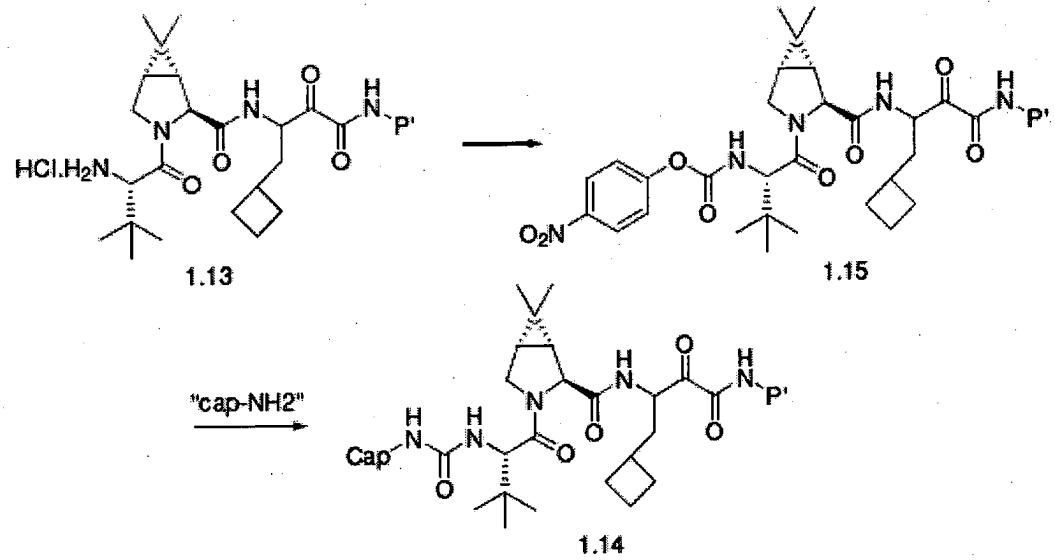
Método C

Em outra variação, o acoplamento de peptídeo do ácido N-Boc-P2-P_3 1,17 com a porção de amida P_1-P' apropriada forneceu a amida de hidroxila 1,11. Oxidação (Moffatt ou Periodinano de Dess-Martin) resultou na ceto amida 1,12. Desproteção da funcionalidade de N-Boc forneceu o sal de cloridrato 1,13. Tratamento com um isocianato adequado (ou equivalente de isocianato) resultou no composto-alvo 1,14.



Método D

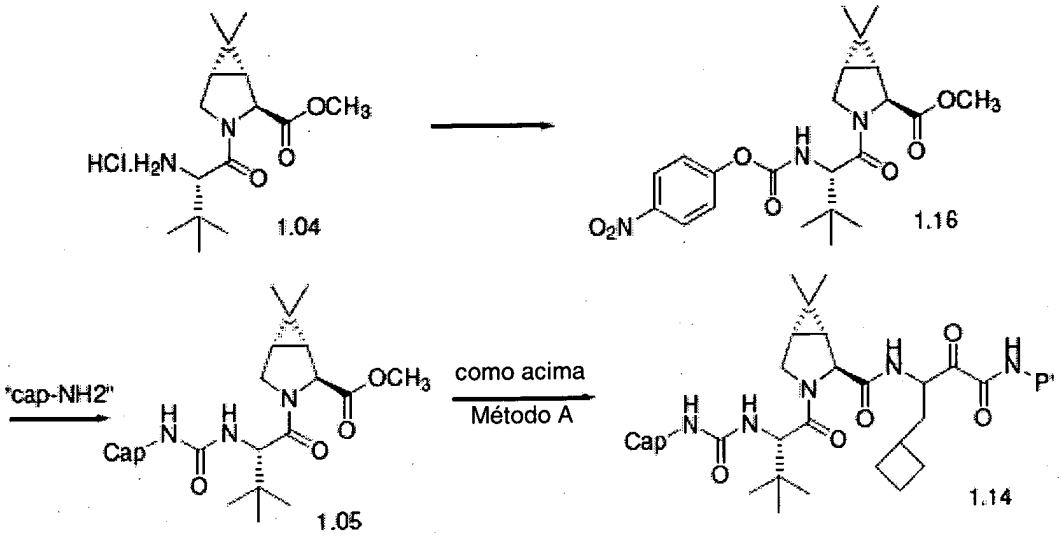
Em ainda outra variação, o sal de cloridrato 1,13 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila 1,15 por reação com cloroformiato de 4-nitrofenila. O tratamento subseqüente com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o composto-alvo 1,14.



Método E

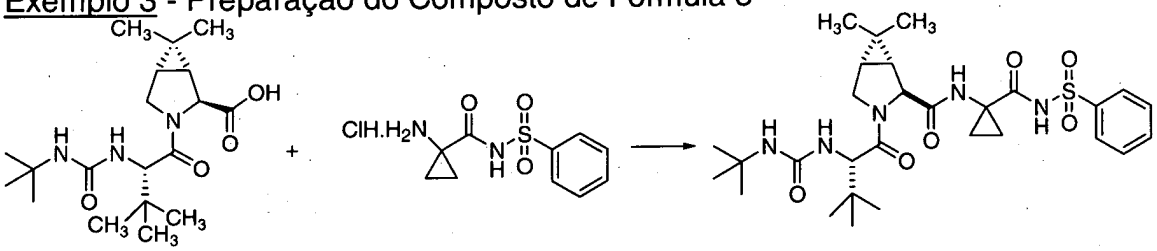
Em ainda outra variação, o sal de cloridrato de dipeptídeo 1,03 foi convertido no carbamato de 4-nitrofenila como descrito acima. Tratamento com uma amina (ou sal de cloridrato de amina) de escolha forneceu o de-

rivado de uréia 1,05. Hidrólise e outra elaboração como descrito nos Métodos A/B forneceram os compostos-alvo 1,14.



A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmula XVIII:

Exemplo 3 - Preparação do Composto de Fórmula 3



A uma solução resfriada (0°C) dos intermediários 1,06 (75,0 mg, 0,2 mmol) e 1,09 (100,0 mg, 0,36 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado HATU (Aldrich, 76,05 mg, 0,20 mmol), seguido por DIPEA (0,102 mL, 6 mmols). A mistura de reação foi agitada durante dois dias em seguida aquecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (40,0 mL), lavada com 5% de KH_2PO_4 contendo 0,05 em volume de 1M de H_3PO_4 e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel empregando-se acetona-CH_2Cl_2 (1:9 a 1:1) para obter 8,0 mg do produto de fórmula 3 (6,5% de rendimento); LCMS : (590,1).

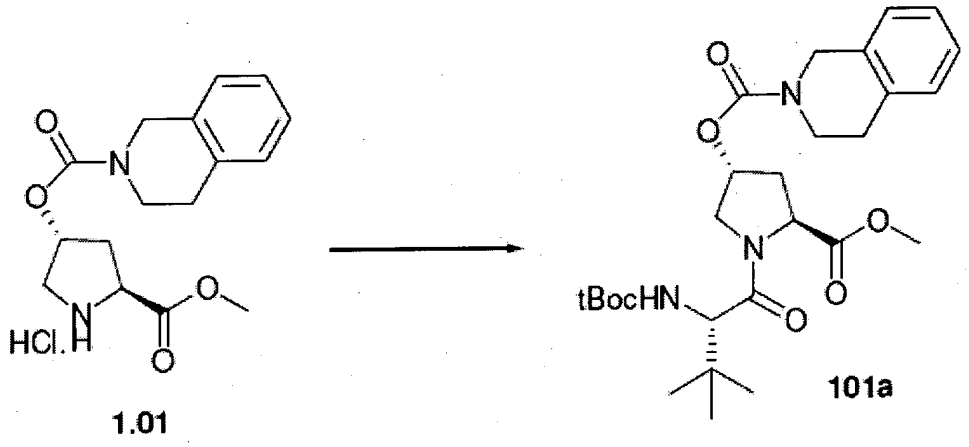
Alguém versado na técnica entenderá que outros compostos adequados de fórmula XVIII podem ser preparados de uma maneira similar àquela descrita acima .

A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmula XIX:

Síntese dos Exemplos Preparativos

Síntese do Exemplo 101

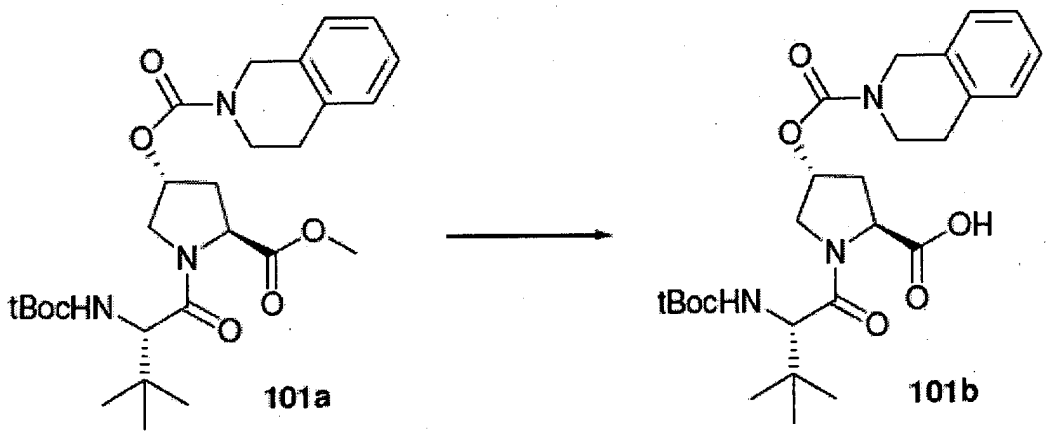
Etapa1



1.01 101a

A uma solução agitada do derivado de prolina 1,01 (3,66 mmols, preparado como descrito acima) em diclorometano (20 mL) e DMF (15 mL) a 0°C foi adicionado L-boc-terc-leucina (930 mg, 4,03 mmols), DIPEA (2,02 mL, 10,98 mmols) e HATU (1,8 g, 4,76 mmols). Após 15 minutos naquela temperatura, um frasco de reação foi armazenado no congelador (-20°C), durante a noite (16 horas). A mistura de reação foi diluída com diclorometano (80 mL) e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (80 mL), solução de ácido cítrico aquosa a 10% (80 mL), salmoura (80 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica empregando-se 25/75 a 50/50 de EtOAc/hexanos para fornecer 1,77 g do material requerido, 101a. LC-MS: 518,1 $(M+H)^+$.

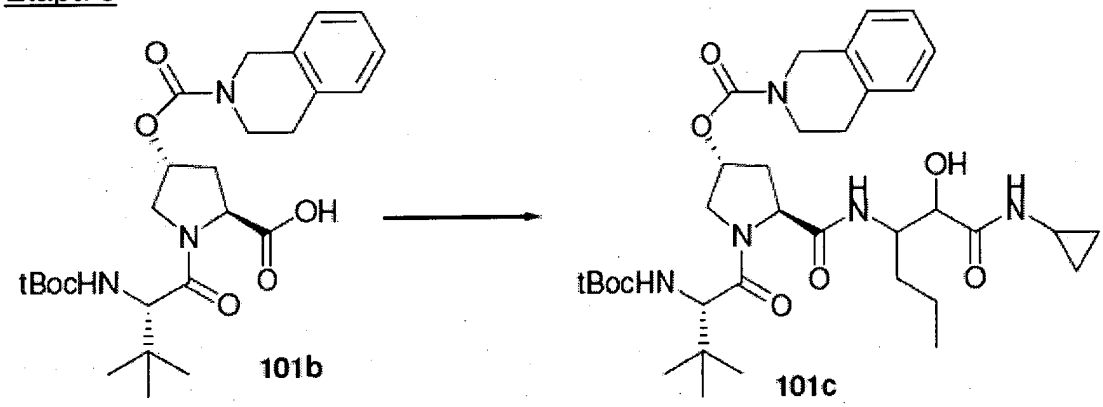
Etapa 2



101a 101b

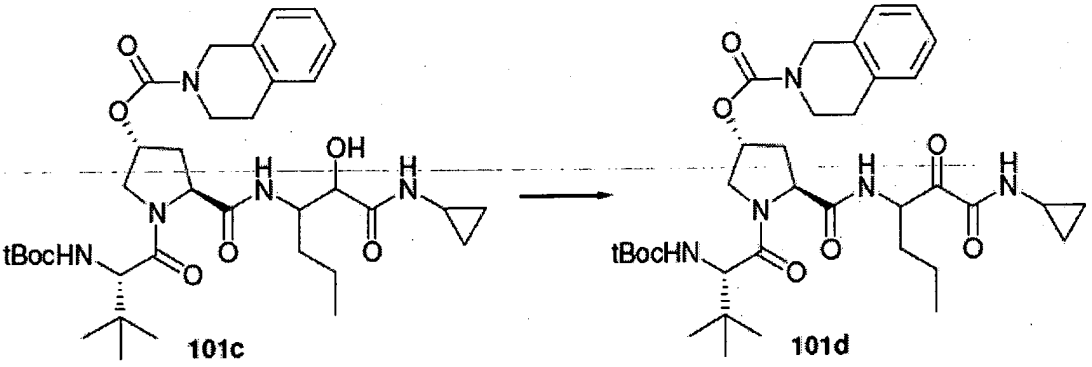
A uma solução do éster de metila 101a (1,21 g, 2,34 mmols) em THF (10 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionada solução de LiOH a 1M aquosa (5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Ela foi em seguida concentrada, diluída com água (50 mL) e acidificada com ácido cítrico sólido (pH de aproximadamente 3) quando o material de sólido branco quebrou-se. Este sólido foi filtrado, lavado com água e secado em vácuo para fornecer 970 mg de 101b. LC-MS: 504,1 $(M+H)^+$.

Etapa 3



O ácido 101b (503 mg, 1 mmol) foi acoplado com o intermediário 13,06 (334 mg, 1,5 mmol) empregando-se essencialmente o procedimento descrito acima (Etapa 1, Preparação de 101a) para fornecer 101c que foi usado sem purificação. MS: 672,37 $(M+H)^+$.

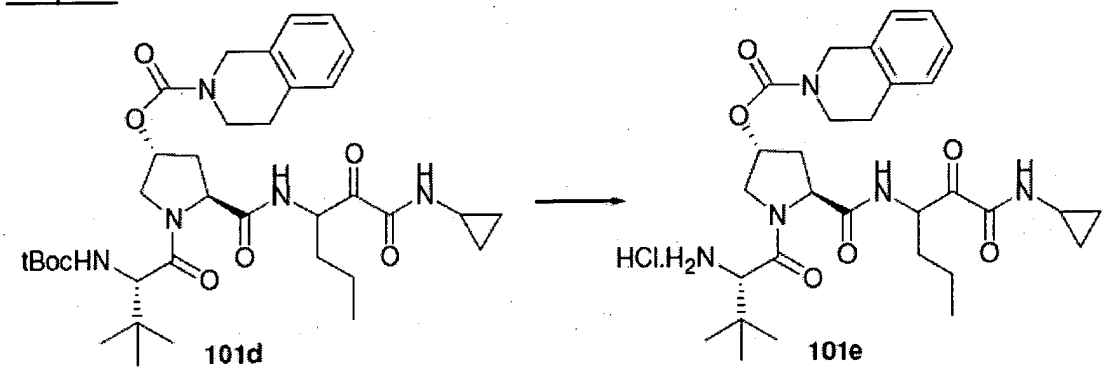
Etapa 4



A uma solução do composto de hidroxila 101c acima em diclorometano (15 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (848 mg, 2 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Neste momento, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 mL) e lavada com mistura de 1:1 de solução de tiossulfato de sódio a

10% aquosa e solução de bicarbonato de sódio saturada (2 x 25 mL cada uma), salmoura (50 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica empregando-se 15/85 a 50/50 de acetona/hexanos para fornecer 410 mg do material requerido, 101d. LC-MS: 670,2 $(M+H)^+$.

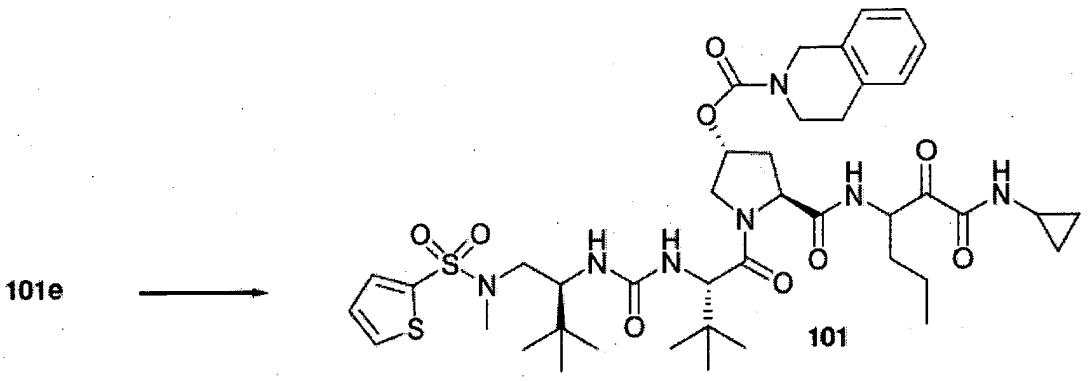
Etapa 5



101d 101e

Desproteção da funcionalidade de N-Boc de 101d para fornecer o material requerido 101e foi realizada como descrito para o intermediário 1,01, Etapa 3 (tempo de reação = 2 horas). LC-MS: 570,1 $(M+H)^+$.

Etapa 6



101e 101

A uma solução do sal de amina 101e (60 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0°C foi adicionado DIPEA (0,06 mL, 0,3 mmol) seguido pelo intermediário de isocianato 65,01 (0,25 M de solução em tolueno, 0,8 mL, 0,2 mmol). Após 15 minutos naquela temperatura, o frasco de reação foi armazenado no congelador (-20°C), durante a noite (16 horas). A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 mL) e lavada com solução de cloreto de amônio saturada (20 mL), salmoura (20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica

empregando-se 15/85 a 50/50 de acetona/hexanos para fornecer o composto requerido 101 (53 mg); LC-MS: 872,2 $(M+H)^+$.

Alguém versado na técnica entenderá que outros compostos adequados de Fórmula XIX podem ser preparados de uma maneira similar àquela descrita acima .

A seguinte seção experimental aplica-se à preparação dos compostos de Fórmulas Ia, Ib e Ic:

Abreviações:

As abreviações que são usadas nas descrições dos esquemas, preparações e nos exemplos que seguem são:

THF: Tetraidrofurano

DMF: N,N-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-Hidróxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-Metilmorfolina

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et2O: Éter de dietila

DMSO: Dimetilsulfóxido

K^{t}BuO: Potássio terc-butóxido

DCM: Diclorometano

Chg: Cicloexilglicina

Bn: Benzila

Et: Etila

Ph: Fenila

iPr: Isopropila

^{t}Bu ou Bu^t: terc-Butila

Boc: terc-Butiloxicarbonila

Cbz: Benziloxicarbonila

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilu-

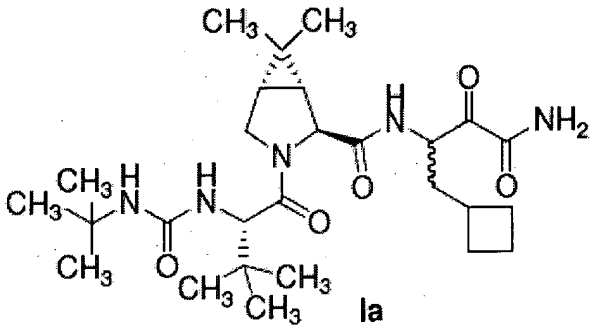
rônio

BOP : Benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

10% Pd/C: Paládio a 10% sobre carbono (em peso).

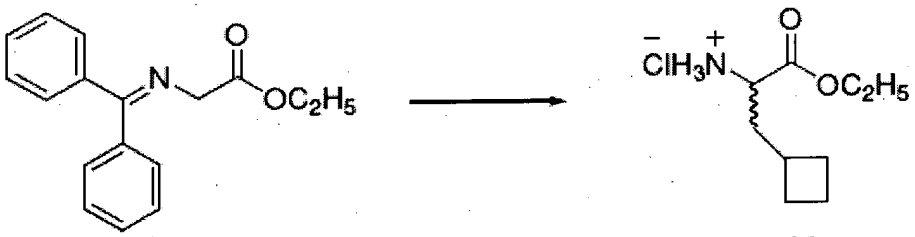
Exemplo:

Síntese de (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(Ciclobutilmetil)-2,3-Dioxopropil]-3-[2(S)-[[[(1,1-Dimetiletil)Amino]Carbonil]Amino]-3,3-Dimetil-1-Oxobutil]-6,6-Dimetil-3-Azabiciclo[3,1,0]Hexan-2(S)-Carboxamida (Estrutura Ia):



Ia

Etapa 1

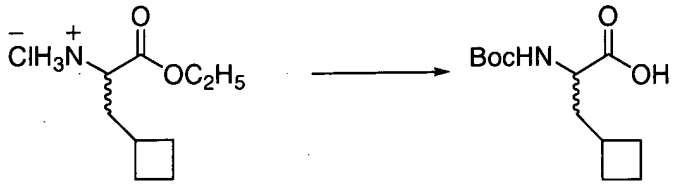


1a' 1b'

Uma solução agitada da cetimima 1a' (50 g, 187,1 mmols, disponível de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) sob N_2 em THF seco (400 mL) foi resfriada até -78°C e tratada com 1 M de solução de K-^{t}BuO (220 mL, 1,15 equiv.) em THF. A mistura de reação foi aquecida para 0°C e agitada durante 1 hora e tratada com bromometilciclobutano (28 mL, 249 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (300 mL) e tratado com HCl aquoso (2 M, 300 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e extraída com Et_2O (1 L). A camada aquosa foi tornada básica a pH ~ 12 -14 com NaOH aquoso (50 %) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para fornecer amina pura

(1b', 18 g) como um óleo incolor.

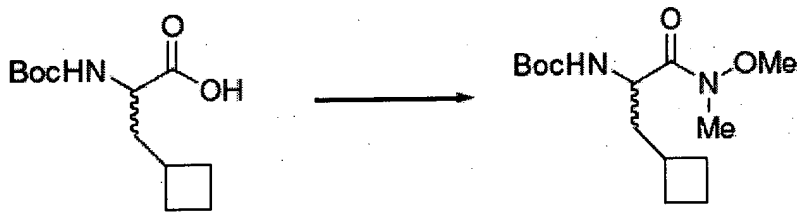
Etapa 2



1b' 1c'

Uma solução da amina 1b' (18 g, 105,2 mmols) a 0°C em CH_2Cl_2 (350 mL) foi tratada com di-*terc*-butildicarbonato (23 g, 105,4 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. Após conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em THF/H_2O (200 ml, 1:1) e tratado com LiOH•H_2O (6,5 g, 158,5 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada e a camada aquosa básica foi extraída com Et_2O. A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado para pH ~ 1 - 2 e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas em vácuo para produzir 1c' como um óleo viscoso incolor que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação.

Etapa 3

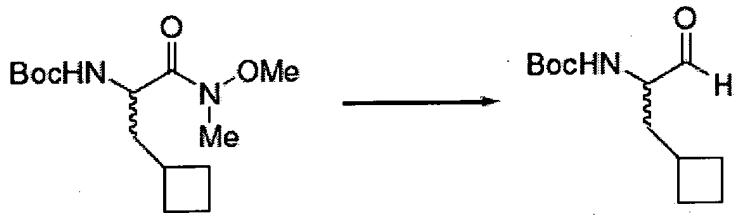


1c' 1d

Uma solução do ácido 1c' (15,0 g, 62 mmols) em CH_2Cl_2 (250 mL) foi tratada com reagente BOP (41,1 g, 93 mmols), N-metilmorfolina (27 mL), cloridrato de hidroxilamina de N,O-dimetila (9,07 g, 93 mmols) e agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 1 N de HCl aquoso (250 mL), e as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia (SiO_2, EtOAc/Hex 2:3) para produzir a amida

1d (15,0 g) como um sólido incolor.

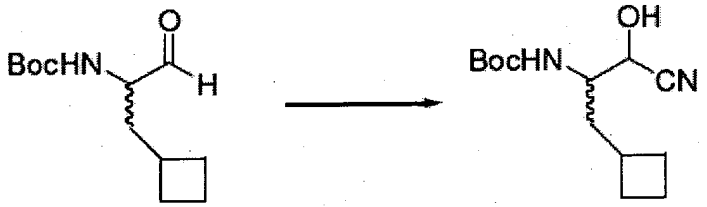
Etapa 4



1d 1e

Uma solução da amida 1d (15 g, 52,1 mmols) em THF seco (200 mL) foi tratada em gotas com uma solução de $LiAlH_4$ (1M, 93 mL, 93 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e cuidadosamente saciada a 0°C com uma solução de $KHSO_4$ (10% aquosa) e agitada durante 0,5 hora. A mistura de reação foi diluída com HCl aquoso (1 M, 150 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aquoso (1 M), $NaHCO_3$ saturado, salmoura, e secadas ($MgSO_4$). A mistura foi filtrada e concentrada em vácuo para produzir 1e como óleo incolor viscoso (14 g).

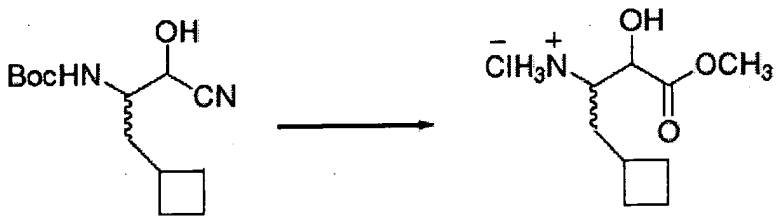
Etapa 5



1e 1f

Uma solução do aldeído 1e (14 g, 61,6 mmols) em CH_2Cl_2 (50 mL), foi tratada com Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmols), e cianoidrina de acetona (10,86 g, 127,57 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e diluída com HCl aquoso (1 M, 200 mL) e extraída em CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O, salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia (SiO_2, EtOAc/Hex 1:4) para produzir 1f (10,3 g) como um líquido incolor como uma mistura de diastereômeros.

Etapa 6

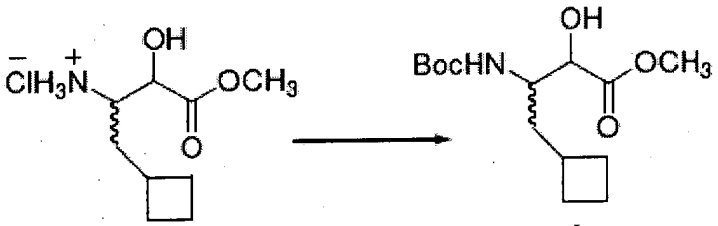


1f 1g

Metanol saturado com HCl*, preparado por borbulhamento de gás de HCl para CH_3OH (700 ml) a 0°C, foi tratado com cianoidrina 1f e aquecido até o refluxo durante 24 horas. A reação foi concentrada em vácuo para produzir 1g, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

* Alternativamente 6M de HCl preparados por adição de AcCl ao metanol seco podem também ser usados.

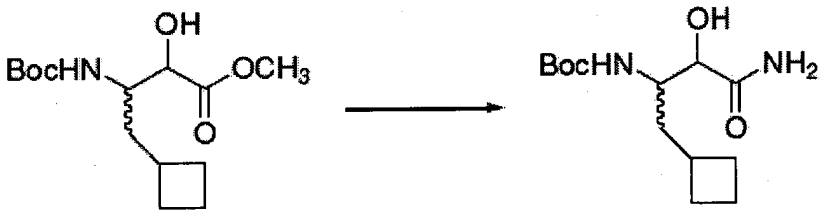
Etapa 7



1g 1h

Uma solução do cloridrato de amina 1g em CH_2Cl_2 (200 mL) foi tratada com Et_3N (45,0 mL, 315 mmols) e Boc_2O (45,7g, 209 mmols) a -78°C. A mistura de reação foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite e diluída com HCl (2 M, 200 mL) e extraída em CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$) filtradas, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia (EtOAc/Hex 1:4) para produzir éster de hidróxi 1h.

Etapa 8



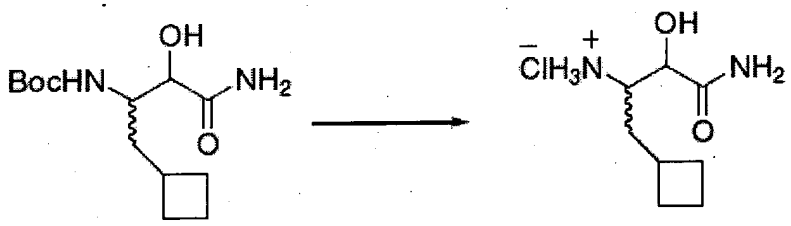
1h 1i

Uma solução de éster de metila 1h (3g, 10,5 mmols) em THF/H_2O (1:1) foi tratada com $LiOH \bullet H_2O$ (645 mg, 15,75 mmols) e agitada

em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi acidificada com HCl aquoso (1 M, 15 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi secado em vácuo.

Uma solução do ácido em CH_2Cl_2 (50 mL) e DMF (25 mL) foi tratada com NH_4Cl (2,94 g, 5,5 mmols), EDCI (3,15 g, 16,5 mmols), HOOBt (2,69 g, 16,5 mmols), e NMM (4,4 g, 44 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi diluído com HCl aquoso (250 mL) e extraído com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ saturado aquoso, secadas ($MgSO_4$) filtradas, concentradas em vácuo para obter 1i, que foi usado como ele está nas etapas seguintes. (Alternativamente 1i pode também ser obtido diretamente pela reação de 1f (4,5 g, 17,7 mmols) com H_2O_2 aquoso (10 mL), $LiOH•H_2O$ (820 mg, 20,8 mmols) a 0°C em 50 mL de CH_3OH durante 0,5 hora).

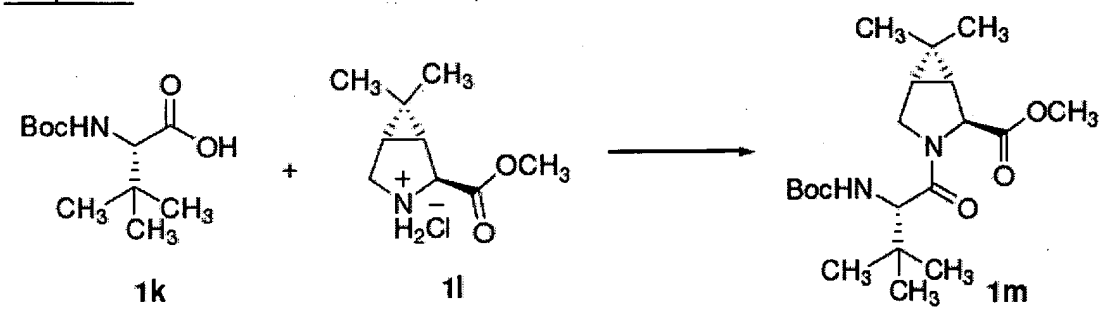
Etapa 9



1i 1j

Uma solução de 1i obtida na etapa anterior foi dissolvida em 4 N de HCl em dioxano e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para fornecer 1j como um sólido, que foi usado sem outra purificação.

Etapa 10



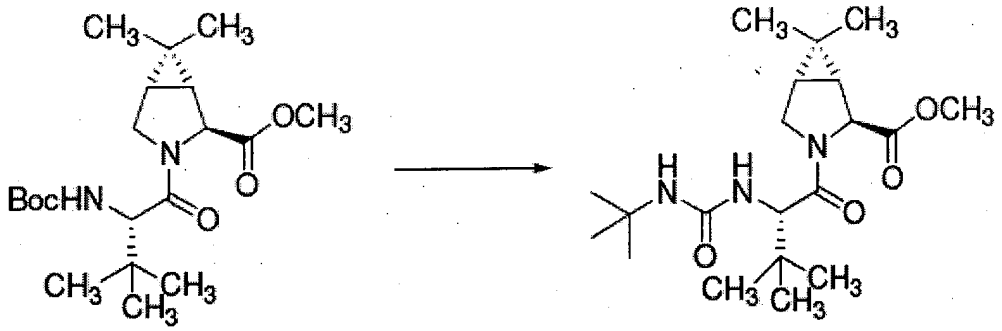
1k 1l 1m

O éster de amino 1l foi preparado seguindo o método de R.

Zhang e J. S. Madalengoitia (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 330), com a exceção de que o grupo Boc foi clivado pela reação do aminoácido protegido por Boc com HCl metanólico.

Uma solução de Boc-terc-Lue 1k (Fluka, 5,0 g, 21,6 mmols) em CH_2Cl_2/DMF secos (50 mL, 1:1) foi resfriada até 0°C e tratada com a amina 1l (5,3 g, 25,7 mmols), NMM (6,5 g, 64,8 mmols) e reagente BOP (11,6 g, 25,7 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, diluída com HCl aquoso (1 M) e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl (aquoso, 1 M), $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia (SiO_2, acetona/hexano 1:5) para produzir 1m como um sólido incolor.

Etapa 11



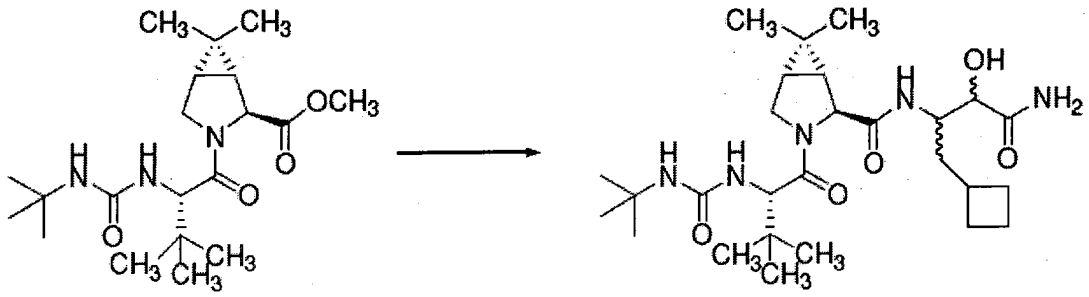
1m **1n**

Uma solução de éster de metila 1m (4,0 g, 10,46 mmols) foi dissolvida em HCl (4 M de solução em dioxano) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para obter o sal de cloridrato de amina usado na próxima etapa sem outra purificação.

Uma solução do sal de cloridrato de amina (397 mg, 1,24 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi resfriada até - 78°C e tratada com isocianato de *terc*-butila (250 mg, 2,5 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com HCl aquoso (1M) e extraído com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aquoso (1M), $NaHCO_3$ saturado e salmoura.

As camadas orgânicas foram secadas, filtradas e concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (SiO_2, acetona/Hex 1:4) para produzir 1n como um sólido incolor.

Etapa 12

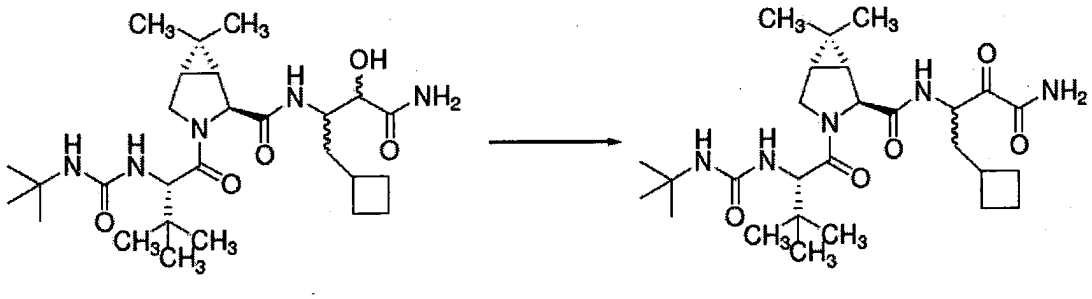


1n 1o

Uma solução de éster de metila 1n (381 mg, 1,0 mmol) em THF/H_2O (1:1, 5 mL) foi tratada com LiOH□H_2O (62 mg, 1,5 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi acidificada com HCl aquoso e concentrada em vácuo para obter o ácido livre.

Uma solução de ácido (254,9 mg, 0,69 mmol) em DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 5,0 mL) foi tratada com amina 1j (159 mg, 0,763 mmol), EDCI (199 mg, 1,04 mmol), HOOBt (169,5 mg, 1,04 mmol) e NMM (280 mg, 2,77 mmols) a - 20°C. A mistura de reação foi agitada a - 20°C durante 48 horas e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com 1M de HCl aquoso e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com $NaHCO_3$ aquoso, HCl aquoso, salmoura, secadas ($MgSO_4$), filtradas, concentradas em vácuo para obter 1o (470 mg) como um sólido colorido de castanho que foi usado na próxima reação sem outra purificação.

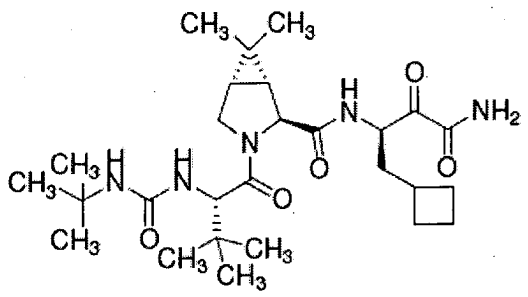
Etapa 13



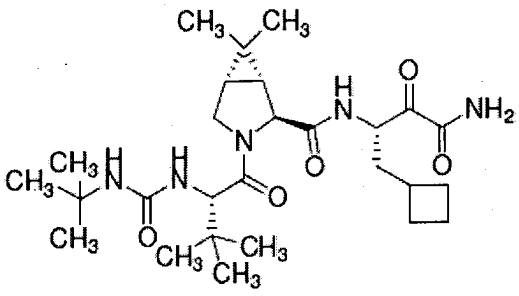
1o 1a

Uma solução de amida 1o (470 mg, 0,9 mmol) em tolueno e DMSO (1:1 20 mL) a 0°C foi tratada com EDCI (1,72 g, 9,0 mmols) e ácido dicloroacético (0,37 mL, 4,5 mmols) e agitada a 0°C durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2, e lavada com $NaHCO_3$ saturado, e salmoura. A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia (SiO_2, acetona/hexanos 3:7) para produzir 1a como um sólido incolor.

Separação do Composto de Fórmula 1 em diastereômeros de Fórmulas Ib e Ic:



Ib



Ic

Condição de HPLC preparativa para separação

COLUNA USADA: COLUNA *YMC DIOL-NP DE FASE NORMAL* 120 Å, S-10/20; 50 mm x 500 mm de I.D/comprimento

SOLVENTE A: Hexanos

SOLVENTE B: Para preparar 4 L de solvente (1,7 L de Isopropanol + 300 mL de CH_3CN + 2 L de CH_2Cl_2)

CONDIÇÕES DE HPLC: 12% de Solvente B/88% de Solvente A

FLUXO: 120 mL/min

Procedimento: 1 g do composto 1a foi dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2/25 mL de Hexanos e injetado na coluna. Ele foi eluído com 120 mL/min e dois picos foram independentemente coletados e concentrados. O resíduo sólido foi também secado em vácuo elevado e analisado por HPLC analítica. Uma vez que o polar (segundo isômero) continha 2,6% de diastereômero não polar (primeiro isômero), ele foi purificado uma vez mais para isolar os diastereômeros puros.

Condições analíticas para análise de pureza diastereomérica

COLUNA USADA:	COLUNA *YMC DIOL-NP DE FASE NORMAL* 200 Å, S-5 μM; 150 mm x 3 mm de comprimento/I.D
SOLVENTE A:	Hexanos
SOLVENTE B:	Para preparar 4 L de solvente (1,7 L de Isopropanol + 300 mL de CH_3CN + 2 L de CH_2Cl_2)
CONDIÇÕES DE HPLC:	8,5% de Solvente B/91,5% de Solvente A
FLUXO:	0,7 mL/min
Rt	Isômero não polar (composto Ib) = 13,2 min
	Isômero polar (composto Ic) = 16,1 min

2,5 mg de composto em 1 mL foram usados e 20 □L foram injetados e analisados com um detector de U.V em □= 254 nm.

Dados analíticos para os compostos 2 e 3.

Composto 3 [Diastereômero polar]

^{1}H RMN (d_6-dmso, 500 MHz): δ 8,26 (d, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,84 (d, 1 H, *J* = 10 Hz), 4,96 (m, 1 H), 4,28 (s, 1H), 4,11 (d, 1 H, *J* = 11 Hz), 3,94 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 3,73 (dd, 1 H, J = 10 & 5 Hz), 2,48 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 1,57 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,42 (dd, 1 H, *J* = 7,5 & 5 Hz), 1,28 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 1,17 (s, 9 H), 1,01 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,85 (s, 3 H). ^{13}C RMN (d_6-dmso, 125 MHζ): δ 197,8, 170,9, 170,8, 162,8, 157,4, 59,1, 56,8, 51,8, 48,9, 47,4, 36,7, 34,0, 32,0, 30,6, 29,1, 27,8, 27,3, 27,1, 26,4, 26,1, 18,5, 17,7, 12,5. MS [FAB] 520 (55), 421 (100), 308 (75), 213 (90). HRMS calculado para $C_{27}H_{46}O_5N_5$ $[M+1]^+$ 520.3499; observado: 520.3505.

Composto 2 [Diastereômero não polar]

^{1}H RMN (d_6-dmso, 500 MHz): δ 8,15 (d, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,86 (d, 1 H, *J* = 10 Hz), 4,85 (m, 1 H), 4,27 (s, 1H), 4,13 (d, 1 H, *J* = 11,0 Hz), 3,97 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 3,76 (dd, 1 H, J = 10 & 5 Hz), 2,36 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 1,44 (dd, 1 H, *J* = 7,5 & 5 Hz), 1,27 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 1,17 (s, 9 H), 1,00 (s, 3 H), 0,89 (s, 9 H), 0,82 (s, 3 H). ^{13}C RMN (d_6-dmso 125 MHζ) □197,1, 171,1, 170,7, 163,0, 157,3, 59,4, 56,9, 52,1, 48,9, 47,4, 36,6,

34,0, 32,1, 30,5, 29,1, 27,9, 27,4, 26,8, 26,4, 26,1, 18,5, 17,8, 12,4. MS [FAB] 520 (40), 421 (100), 308 (60), 213 (65). HRMS calculado para $C_{27}H_{46}O_5N_5$ $[M+1]^+$ 520.3499; observado: 520.3514.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que alterações podem ser feitas às modalidades descritas acima sem afastar-se do amplo conceito inventivo destas. É entendido, portanto, que esta invenção não é limitada às modalidades particulares descritas, porém é pretendida abranger as modificações que incluem-se no espírito e escopo da invenção, como definido pelas reivindicações anexas.

Cada documento (incluindo patentes concedidas, pedidos de patente publicados, e publicações de não patente tais como artigos de jornal) referido neste pedido é incorporado em sua totalidade por referência para todos os propósitos.

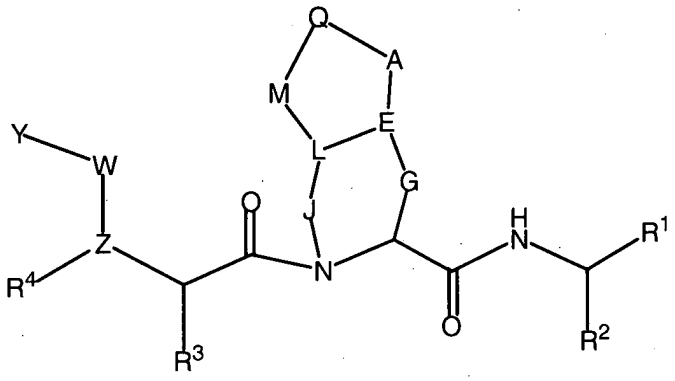
REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica compreendendo:

(a) pelo menos um tensoativo; e

(b) pelo menos um composto selecionado do grupo consistindo em compostos de Fórmulas I a XXVI abaixo:

a. Fórmula I



Fórmula I

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que na Fórmula I acima:

Y é selecionado do grupo consistindo nas seguintes porções: alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com X^{12};

X^{12} é hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que a referida alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é COR^5 ou $B(OR)_2$, em que R^5 é H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, ou COR^7 em que R^7 é H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}, ou NR^9R^{10}, em que R^6, R^8, R^9 e R^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^2)COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^2)R'$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$ and $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})CONR^{12}R^{13}$, em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R' são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquil-arila, alquil-heteroarila, aril-alquila e heteroaralquila;

Z é selecionado de O, N, CH ou CR;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é selecionado de C=O, C=S, C(=N-CN), ou SO_2;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, ou SO_2; e quando Q está ausente, M pode estar presente ou ausente; quando Q e M estão ausentes, A é diretamente ligado a L;

A é O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR, S, SO_2 ou uma ligação;

E é CH, N, CR, ou uma ligação dupla voltada para A, L ou G;

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; e quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado ao átomo de carbono na Fórmula I quando G é ligado a;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$, SO_2, NH, NR ou O; e quando J está ausente, G está presente e E é diretamente ligado a N mostrado na Fórmula I quando

ligado a J;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, CR, O, S ou NR; e quando L está ausente, então M pode estar presente ou ausente; e se M está presente com L estando ausente, então M é diretamente e independentemente ligado a E, e J é diretamente e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, NR, S, SO_2, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

p é um número de 0 a 6; e

R, R', R^2, R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H; C_1-C_{10} alquila; C_2-C_{10} alquenila; C_3-C_8 cicloalquila; C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio;

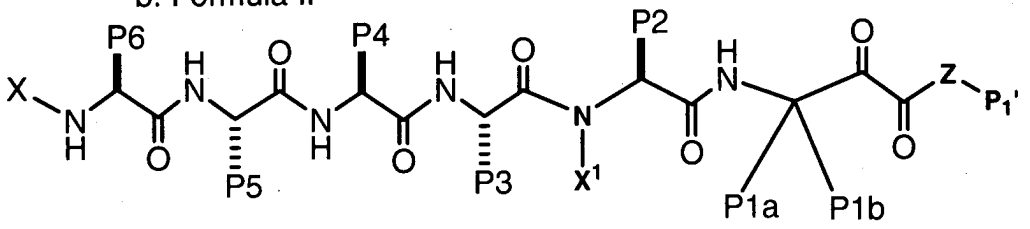
(cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquil-arila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcional, química e adequadamente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se à substituição opcional e quimicamente adequada com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato;

também em que a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros ou seis membros com a condição de que quando a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, ou quando a estrutura de anel bicíclico na Fórmula I compreendendo N, C, G, E, L, J, N, A, Q, e M representar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, então a referida es-

trutura de anel cíclico de cinco membros não tenha um grupo carbonila como parte do anel cíclico;

b. Fórmula II



Fórmula II

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que na Fórmula II acima:

Z é O, NH ou NR^{12};

X é porção de alquilsulfonila, heterociclilsulfonila, heterociclilalquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilcarbonila, heterociclilcarbonila, heterociclilalquilcarbonila, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, alcoxicarbonila, heterociclíloxicarbonila, ariloxicarbonila, heteroariloxicarbonila, alquilaminocarbonila, heterociclilaminocarbonila, arilaminocarbonila, ou heteroarilaminocarbonila, com a condição de que X possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com R^{12} ou R^{13};

X^1 é H; C_1-C_4 alquila de cadeia linear; C_1-C_4 alquila ramificada ou ; CH_2-arila (substituída ou não-substituída);

R^{12} é porção de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que R^{12} possa ser adicional e opcionalmente substituído com R^{13}.

R^{13} é porção de hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de R^{13}.

P1a, P1b, P2, P3, P4, P5, e P6 são independentemente:

H; C1-C10 alquila de cadeia linear ou ramificada; C2-C10 alque-

nila de cadeia linear ou ramificada;

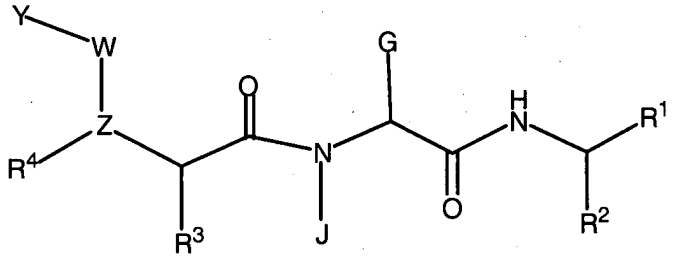
C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterocíclico; (cicloalquil)alquila ou (heterociclil)alquila, em que a referida cicloalquila é preparada de 3 a 8 átomos de carbono, e zero a 6 átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de 1 a 6 átomos de carbono;

arila, heteroarila, arilalquila, ou heteroarilalquila, em que a referida alquila é de 1 a 6 átomos de carbono;

em que as referidas porções de alquila, alquenila, cicloalquila, heterociclila; (cicloalquil)alquila e (heterociclil)alquila podem ser opcionalmente substituídas com R^{13}, e também em que os referidos P1a e P1b podem opcionalmente ser unidos um ao outro para formar um anel espirocíclico ou espiroeterocíclico, com o referido anel espirocíclico ou espiroeterocíclico contendo zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e podem ser adicionalmente opcionalmente substituídos com R^{13}; e

P1' é H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclil-alquila, arila, aril-alquila, heteroarila, ou heteroaril-alquila; com a condição de que o referido P1' possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com R^{13};

c. c. Fórmula III



Fórmula III

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que na Fórmula III acima:

G, J e Y podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo nas porções: H, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser adicio-

nal e opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é selecionado do grupo consistindo em porção de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicionalmente opcionalmente substituído com X^{12};

X^{12} é hidróxi, alcóxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que os referidos alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é COR^5 ou B(OR)2, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, $CF2R^6$, R^6 e COR^7 em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}, e NR^9R^{10}, em que R^6, R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, $CH(R^{1'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})C$ ONH-
$CH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH($ $R^{3'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})CONHC$ $H(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$,$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH($ $R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$,
$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COO\ R^{11}$, e $CH(R^{1'})\ CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})$ $CONR^{12}R^{13}$, em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R' podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de um grupo consistindo em H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquil-arila, alquil-heteroarila, aril-alquila e heteroaralquila;

Z é selecionado de O, N, ou CH;

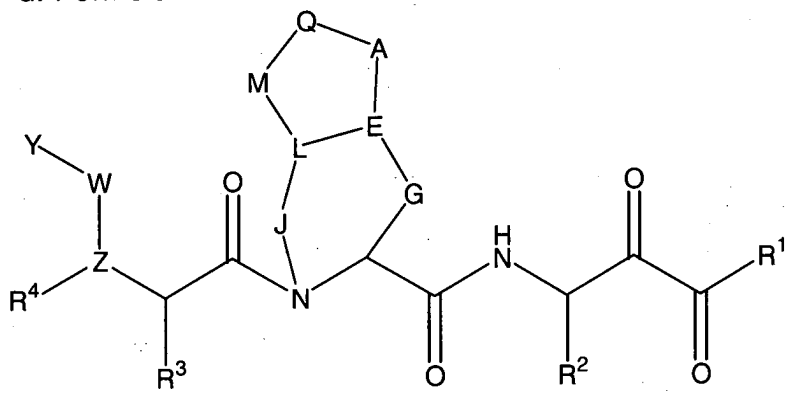
W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é

selecionado de C=O, C=S, ou SO_2; e

R, R', R^2, R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H; C_1-C_{10} alquila; C_2-C_{10} alquenila; C_3-C_8 cicloalquila; C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro; átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo (com os referidos átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo numerados de zero a seis); (cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquil-arila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se a substituição opcional e quimicamente adequada com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamida, sulfóxido, sulfona, sulfoniluréia, hidrazida, e hidroxamato;

d. d. Fórmula IV



Fórmula IV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que na Fórmula IV acima :

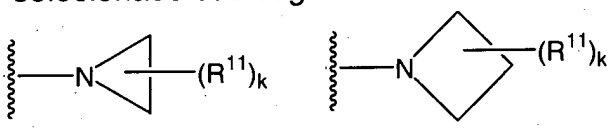
Y é selecionado do grupo consistindo nas seguintes porções:

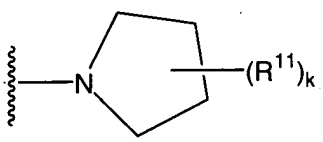
alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, com a condição de que Y possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, com a condição de que X^{11} possa ser adicional e opcionalmente substituído com X^{12};

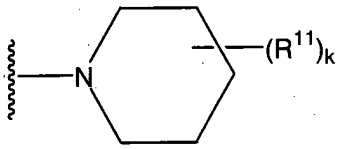
X^{12} é hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxila, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, com a condição de que os referidos alquila, alcóxi, e arila possam ser adicional e opcionalmente substituídos com porções independentemente selecionadas de X^{12};

R^1 é selecionado das seguintes estruturas :





ou



em que k é um número de 0 a 5, que podem ser iguais ou diferentes, R^{11} denota substituintes opcionais, com cada dos referidos substituintes sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino,arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, hidróxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxila, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, e nitro, com a

condição de que R^{11} (quando $R^{11} \neq H$) possa ser opcionalmente substituído com X^{11} ou X^{12};

Z é selecionado de O, N, CH ou CR ;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é selecionado de C=O, C=S, C(=N-CN), ou $S(O_2)$;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, N(R), S, ou $S(O_2)$; e quando Q está ausente, M pode estar presente ou ausente; quando Q e M estão ausentes, A é diretamente ligado a L;

A é O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), S, $S(O_2)$ ou uma ligação;

E é CH, N, CR, ou uma ligação dupla voltada para A, L ou G;

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; e quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado ao átomo de carbono na Fórmula I quando G é ligado a;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$, $S(O_2)$, NH, N(R) ou O; e quando J está ausente, G está presente e E é diretamente ligado a N mostrado na Fórmula I quando ligado a J;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, C(R), O, S ou N(R); e quando L está ausente, então M pode estar presente ou ausente; e se M está presente com L estando ausente, então M é diretamente e independentemente ligado a E, e J é diretamente e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

p é um número de 0 a 6; e

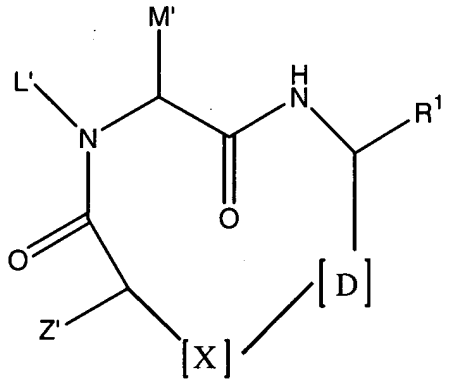
R, R', R^2, R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H; C_1-C_{10} alquila; C_2-C_{10} alquenila; C_3-C_8 cicloalquila; C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, ce-

tona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono; arila; heteroarila; alquil-arila; e alquil-heteroarila;

em que as referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídas, com o referido termo "substituído" referindo-se a substituição com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterocíclico, halogênio, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato;

também em que a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representa uma estrutura de anel cíclico de cinco membros ou estrutura de anel cíclico de seis membros com a condição de que quando a referida unidade N-C-G-E-L-J-N representar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, ou quando uma estrutura de anel bicíclico na Fórmula I compreendendo N, C, G, E, L, J, N, A, Q, e M representar uma estrutura de anel cíclico de cinco membros, então a referida estrutura de anel cíclico de cinco membros não tenha um grupo carbonila como parte do referido anel cíclico de cinco membros;

e. Fórmula V



Fórmula V

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste,

em que na Fórmula V acima :

(1) R^1 é $-C(O)R^5$ ou $-B(OR)_2$;

(2) R^5 é H, -OH, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, C_3F_7, $-CF_2R^6$, $-R^6$, $-C(O)R^7$ ou $NR^7SO_2R^8$;

(3) R^7 é H, -OH, $-OR^8$,ou $-CHR^9R^{10}$;

(4) R^6, R^8, R^9 e R^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H: alquila, alquenila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, R^{14}, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$,$[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$,$-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$,$-[CH(R^{1'})]_p S(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})(R')$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R^{11}$,$-[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$,$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$,$-C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)R^{11}$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$,$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})R'$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)OR^{11}$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)CH(R^{3'})NR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)NR^{12}R^{13}$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)OR^{11}$,$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)NR^{12}R^{13}$,

$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)OR^{11}$, e

$CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)NR^{12}R^{13}$;

em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12} e R^{13} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, halogênio, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, alquinila, alquil-arila, alquil-heteroarila, heterocicloalquila, aril-alquila e heteroaralquila;

ou

R^{12} e R^{13} são ligados um ao outro em que a combinação é cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

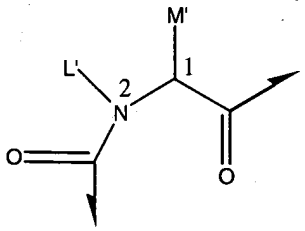
R^{14} está presente ou não e se presente é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, heteroalquila, heteroarila, cicloalquila, alquilarila, alila, alquil-heteroarila, alcóxi, aril-alquila, alquenila, alquinila e heteroaralquila;

(5) R e R' estão presentes ou não e se presentes podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, OH, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, alquilamino, arilamino, amino, amido, ariltioamino, arilcarbonilamino, arilaminocarbóxi, alquilaminocarbóxi, heteroalquila, alquenila, alquinila, (aril)alquila, heteroarilalquila, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila, arila, heteroarila, (alquil)arila, alquilheteroarila, alquil-heteroarila e (heterocicloalquil)alquila, em que a referida cicloalquila é feita de três a oito átomos de carbono, e zero a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo, e a referida alquila é de um a seis átomos de carbono;

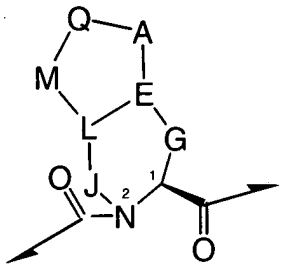
(6) L' é H, OH, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila;

(7) M' é H, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, arilalquila, heterociclila ou uma cadeia lateral de aminoácido;

ou L' e M' são ligados um ao outro para formar uma estrutura de anel em que a porção de Fórmula estrutural 1 representada por



é representada pela Fórmula estrutural 2:



Fórmula 2

em que na Fórmula 2:

E está presente ou ausente e se presente é C, CH, N ou C(R);

J está presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) ou O; quando J está ausente e G está presente, L é diretamente ligado à posição 2 marcada do átomo de nitrogênio;

p é um número de 0 a 6;

L está presente ou ausente, e quando L está presente, L é C(H) ou C(R); quando L está ausente, M está presente ou ausente; se M está presente com L estando ausente, então M é direta e independentemente ligado a E, e J é direta e independentemente ligado a E;

G está presente ou ausente, e quando G está presente, G é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ ou $(CRR')_p$; quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado à posição 1 marcada do átomo de carbono;

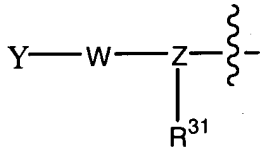
Q está presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é NR, PR, (CR=CR), $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, O, NR, S, SO, ou SO_2; quando Q está ausente, M é (i) ou diretamente ligado a A ou (ii) um substituinte independente de L, o referido substituinte independente sendo selecionado de -OR, -CH(R)(R'), $S(O)_{0\text{-}2}R$ ou -NRR' ou (iii) ausente; quando ambos Q e M estão ausentes, A é ou diretamente ligado a L, ou A é um substituinte independente de E, o referido substituinte independente sendo selecionado de -OR, -CH(R)(R'), $S(O)_{0\text{-}2}R$ ou -NRR' ou A está ausente;

A está presente ou ausente e se presente A é O, O(R), $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), NRR', S, $S(O_2)$, -OR, CH(R)(R') ou NRR'; ou A é ligado a M para formar uma ponte alicíclica, alifática ou hetero-

alicíclica;

M está presente ou ausente, e quando M está presente, M é halogênio, O, OR, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$; ou M é ligado a A para formar uma ponte alicíclica, alifática ou heteroalicíclica;

(8) Z' é representado pelo Fórmula estrutural 3:



Fórmula 3

em que na Fórmula 3, Y é selecionado do grupo consistindo em: H, arila, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, heteroalquil-heteroarila, heteroalquil-heterocicloalquila, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino e heterocicloalquilamino, e Y é não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou dois substituintes que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^{11} ou X^{12};

X^{11} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^{11} é não-substituído ou opcionalmente substituído com uma ou mais das porções de X^{12} que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^{12} é hidróxi, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alquilcarbonila, arilcarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroarilcarbonila, sulfoniluréia, cicloalquilsulfonamido, heteroaril-cicloalquilsulfonamido, heteroaril-sulfonamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, e os referidos alquila, alcóxi, e arila são não-substituídos ou opcionalmente independentemente substituídos com uma ou mais porções que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, hete-

rociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila;

Z é O, N, C(H) ou C(R);

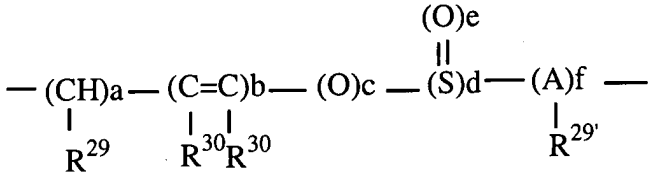
R^{31} é H, hidroxila, arila, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicloalquilóxi, heteroalquil-heteroarila, cicloalquilóxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino ou heterocicloalquilamino, e R^{31} é não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou dois substituintes que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^{13} ou X^{14};

X^{13} é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^{13} é não-substituído ou opcionalmente substituído com uma ou mais das porções de X^{14} que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^{14} é hidróxi, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alquilcarbonila, arilcarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroarilcarbonila, cicloalquilsulfonamido, heteroaril-cicloalquilsulfonamido, heteroarilsulfonamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro, e os referidos alquila, alcóxi, e arila são não-substituídos ou opcionalmente independentemente substituídos com uma ou mais porções que são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, heteroarila, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila;

W pode estar presente ou ausente, e se W está presente, W é C(=O), C(=S), C(=N-CN), ou $S(O_2)$;

(9) X é representada pela Fórmula estrutural 4:



Fórmula 4

em que na Fórmula 4, a é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9;

b, c, d, e e f são 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

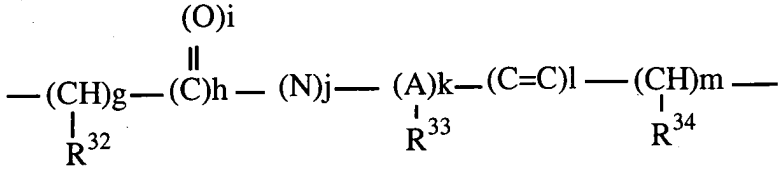
A é C, N, S ou O;

R^{29} e $R^{29'}$ estão independentemente presentes ou ausentes e se presentes podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, halo, alquila, arila, cicloalquila, cicloalquilamino, cicloalquilaminocarbonila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquil)$_2$, carboxila, C(O)O-alquila, heteroarila, aralquila, alquilarila, aralquenila, heteroaralquila, alquilheteroarila, heteroaralquenila, hidroxialquila, arilóxi, aralcóxi, acila, aroíla, nitro, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquenila, heterociclila, heterociclonila, Y_1Y_2N-alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$- e $Y_1Y_2NSO_2$-, em que Y_1 e Y_2 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, e aralquila; ou

R^{29} e $R^{29'}$ são ligados um ao outro de modo que a combinação é uma cadeia alifática ou heteroalifática de 0 a 6 carbonos;

R^{30} está presente ou ausente e se presente é um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, arila, heteroarila e cicloalquila;

(10) D é representado pela Fórmula estrutural 5:



Fórmula 5

em que na Fórmula 5, R^{32}, R^{33} e R^{34} estão presentes ou ausentes e se pre-

sentes são independentemente um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, halo, alquila, arila, cicloalquila, cicloalquilamino, espiroalquila, cicloalquilaminocarbonila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquila)$_2$, carboxila, -C(O)O-alquila, heteroarila, aralquila, alquilarila, aralquenila, heteroaralquila, alquilheteroarila, heteroaralquenila, hidroxialquila, arilóxi, aralcóxi, acila, aroíla, nitro, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquenila, heterociclila, heterociclonila, Y_1Y_2N-alquila-, $Y_1Y_2NC(O)$- e $Y_1Y_2NSO_2$-, em que Y_1 e Y_2 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, e aralquila; ou

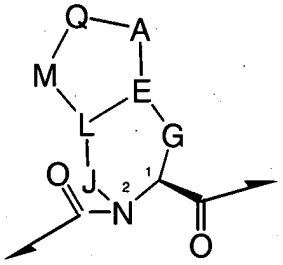
R^{32} e R^{34} são ligados um ao outro de modo que a combinação forme uma porção de um grupo de cicloalquila;

g é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9;

h, i, j, k, l e m são 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

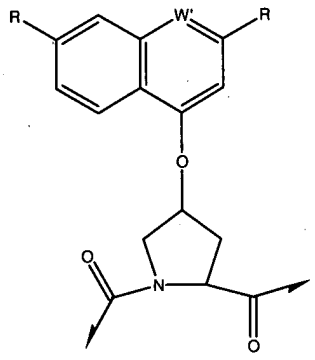
A é C, N, S ou O,

(11) contanto que quando a Fórmula estrutural 2:



Fórmula 2

é



e

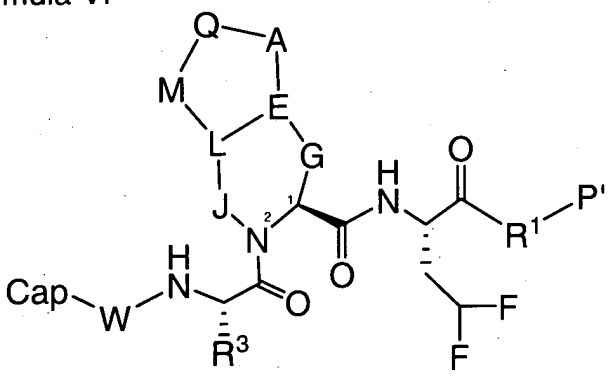
W' é CH ou N, ambas as seguintes exclusões condicionais (i) e (ii) aplicam-se:

exclusão condicional (i): Z' não é -NH-R^{36}, em que R^{36} é H, C_6 ou $_{10}$ arila, heteroarila, -C(O)-R^{37}, -C(O)-OR^{37} ou -C(O)-NHR^{37}, em que R^{37} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

e

exclusão condicional (ii): R^1 não é -C(O)OH, um sal farmaceuticamente aceitável de -C(O)OH, um éster de -C(O)OH ou -C(O)NHR^{38} em que R^{38} é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{3-6} cicloalquila, $C_{6 \text{ a } 10}$ arila ou C_{7-16} aralquila;

f. f. Fórmula VI



Fórmula VI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável do referido composto, em que na Fórmula VI acima:

Cap e P' são independentemente H, alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclilóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi ou heterociclilamino, em que cada dos referidos alquila, alquil-arila, heteroalquila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclilóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi ou heterociclilamino podem ser não-substituídos ou opcionalmente independentemente substituídos com um ou dois substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de X^1 e X^2;

X^1 é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arilheteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquilheteroarila, ou heteroarilalquila, e X^1 pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído com uma ou mais das porções de X^2 que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas;

X^2 é hidróxi, alquila, arila, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ceto, éster ou nitro, em que cada dos referidos alquila, alcóxi, e arila pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arilheteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquilheteroarila e heteroarilalquila;

W pode estar presente ou ausente, e quando W está presente W é C(=O), C(=S), C(=NH), C(=N-OH), C(=N-CN), S(O) ou $S(O_2)$;

Q pode estar presente ou ausente, e quando Q está presente, Q é N(R), P(R), CR=CR', $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, O, S, S(O) ou $S(O_2)$; quando Q está ausente, M é (i) ou diretamente ligado a A ou (ii) M é um substituinte independente de L e A é um substituinte independente de E, com o referido substituinte independente sendo selecionado de -OR, -CH(R'), $S(O)_{0\text{-}2}R$ ou -NRR'; quando ambos Q e M estão ausentes, A é ou diretamente ligado a L, ou A é um substituinte independente de E, selecionado de -OR, CH(R)(R'), $-S(O)_{0\text{-}2}R$ ou -NRR';

A está presente ou ausente e se presente A é -O-, -O(R) CH_2-, $-(CHR)_p$-, $-(CHR\text{-}CHR')_p$-, $(CRR')_p$, N(R), NRR', S, ou $S(O_2)$, e quando Q está ausente, A é -OR, -CH(R)(R') ou -NRR'; e quando A está ausente, ou Q e E são conectados por uma ligação ou Q é um substituinte independente de M;

E está presente ou ausente e se presente E é CH, N, C(R);

G pode estar presente ou ausente, e quando G está presente, G

é $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, ou $(CRR')_p$; quando G está ausente, J está presente e E é diretamente conectado à posição 1 marcada do átomo de carbono;

J pode estar presente ou ausente, e quando J está presente, J é $(CH_2)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) ou O; quando J está ausente e G está presente, L é diretamente ligado à posição 2 marcada do átomo de nitrogênio;

L pode estar presente ou ausente, e quando L está presente, L é CH, N, ou CR; quando L está ausente, M está presente ou ausente; se M está presente com L estando ausente, então M é diretamente e independentemente ligado a E, e J é diretamente e independentemente ligado a E;

M pode estar presente ou ausente, e quando M está presente, M é O, N(R), S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, ou $(CRR')_p$;

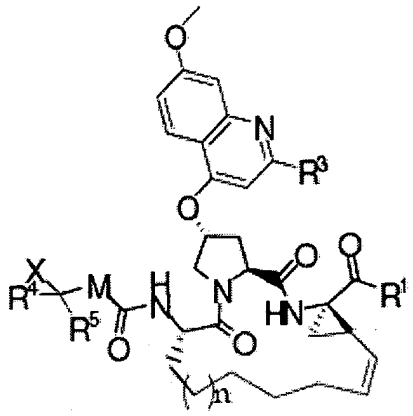
p é um número de 0 a 6;

R, R' e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterociclila, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, ariltioamino, arilcarbonilamino, arilaminocarbóxi, alquilaminocarbóxi, heteroalquila, heteroalquenila, alquenila, alquinila, aril-alquila, heteroarilalquila, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, halogênio, (cicloalquil)alquila, arila, heteroarila, alquil-arila, alquilheteroarila, alquil-heteroarila e (heterociclil)alquila;

R e R' em (CRR') podem ser ligados um ao outro de modo que a combinação forma uma porção de cicloalquila ou heterociclila; e

R^1 é N(R) ou O;

g. g. Fórmula VII



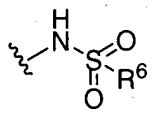
Fórmula VII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que na Fórmula VII acima:

M é O, N(H), ou CH_2;

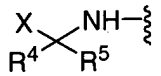
n é 0-4;

R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou

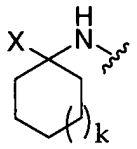


em que R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

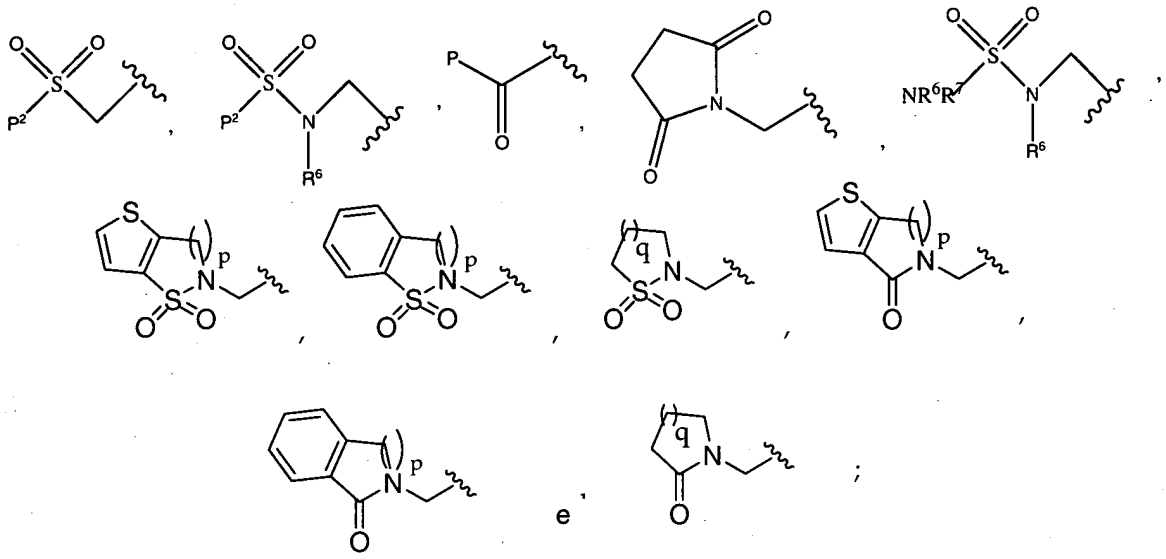


é representada por



em que k é 0 a 2;

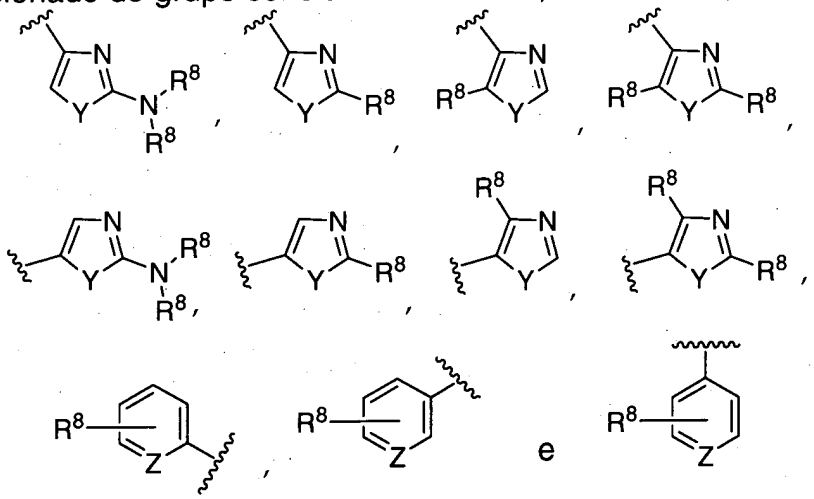
X é selecionado do grupo consistindo em:



em que p é 1 a 2, q é 1-3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloalquila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

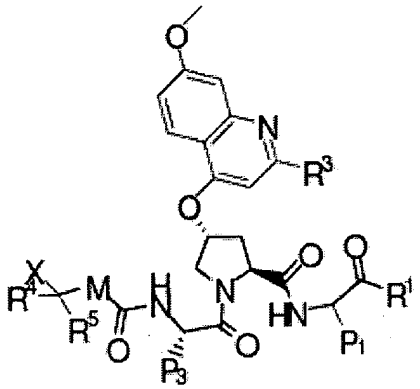
e

R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,



em que Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi;

h. Fórmula VIII

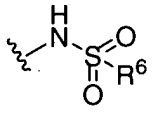


Fórmula VIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que na Fórmula VIII acima,

M é O, N(H), ou CH_2;

R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou

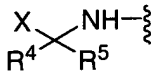


em que R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

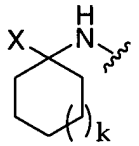
P_1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila haloalquila;

P_3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila e cicloalquila fundida com arila;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

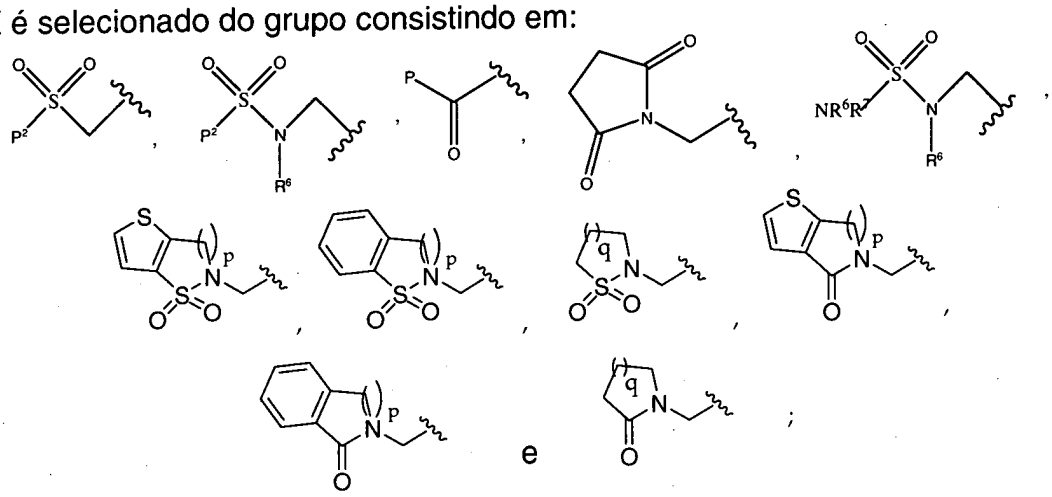


seja representada por



em que k é 0 a 2;

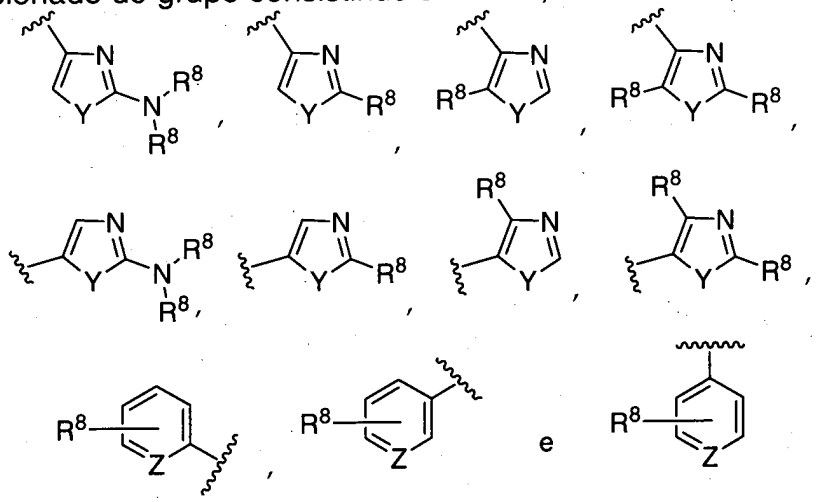
X é selecionado do grupo consistindo em:



em que p é 1 a 2, q é 1 a 3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloalquila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

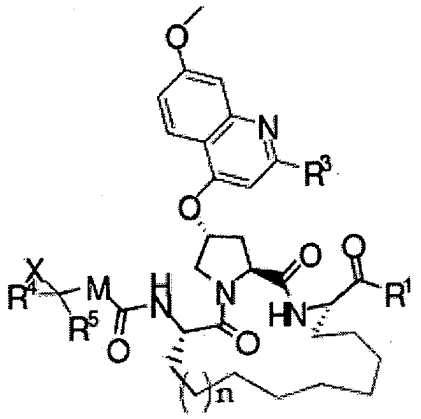
e

R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,



em que Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi;

i. Fórmula IX



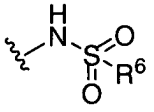
Fórmula IX

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que na Fórmula IX acima,

M é O, N(H), ou CH_2;

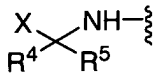
n é 0-4;

R^1 é $-OR^6$, $-NR^6R^7$ ou

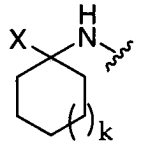


em que R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxila, amino, arilamino e alquilamino;

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arila e cicloalquila; ou alternativamente R^4 e R^5 juntos formam parte de um anel de 5 a 7 membros cíclico de modo que a porção

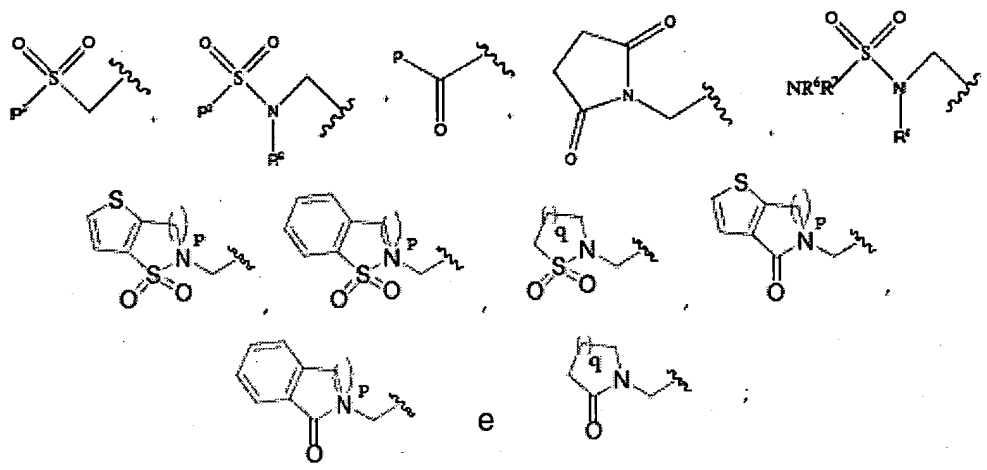


seja representada por



em que k é 0 a 2;

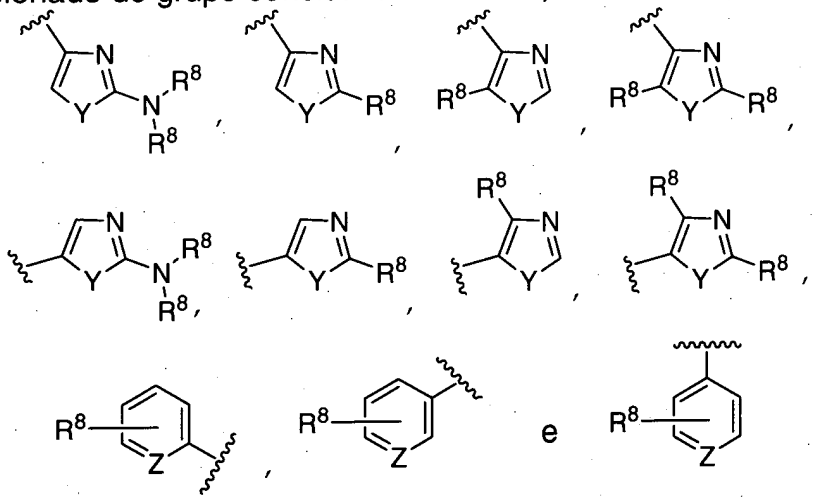
X é selecionado do grupo consistindo em:



a em que p é 1 a 2, q é 1 a 3 e P^2 é alquila, arila, heteroarila, heteroalquila, cicloalquila, dialquilamino, alquilamino, arilamino ou cicloalquilamino;

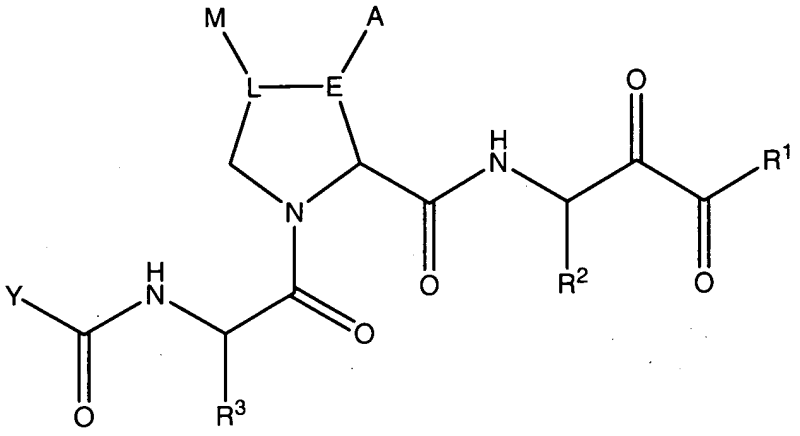
e

R^3 é selecionado do grupo consistindo em: arila, heterociclila, heteroarila,



em que Y é O, S ou NH, e Z é CH ou N, e as porções de R^8 podem ser iguais ou diferentes, cada R^8 sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, amino, arilamino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquiltio, ariltio e alquilóxi;

j. j. Fórmula X



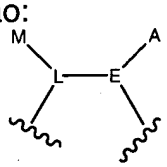
Fórmula X

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que na Fórmula X acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



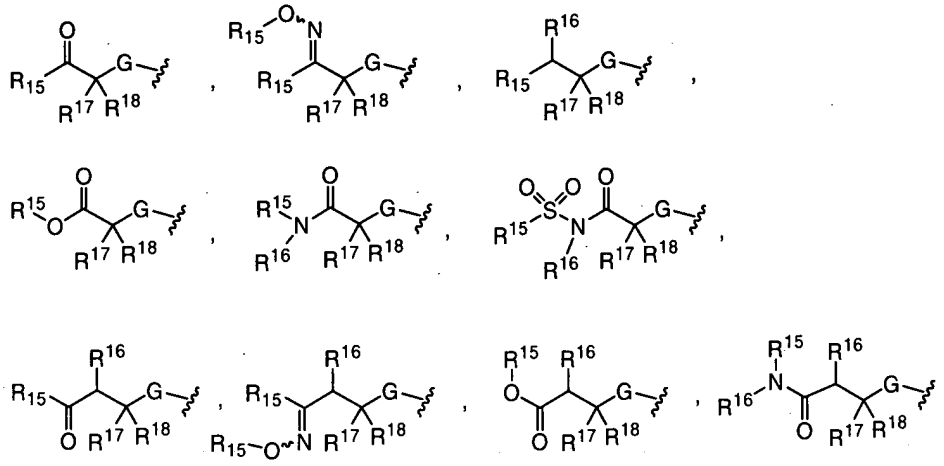
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-,heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclila de quatro a oito membros;

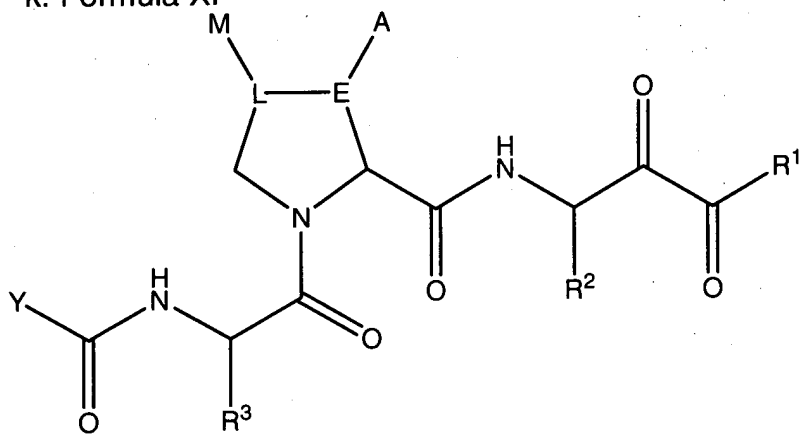
e Y é selecionado das seguintes porções:



em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17} e R^{18} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila de quatro a oito membros, estrutura de heteroarila ou heterociclila, e igualmente, independentemente R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

k. Fórmula XI

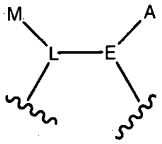


Fórmula XI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XI acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, NR^9R^{10}, SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



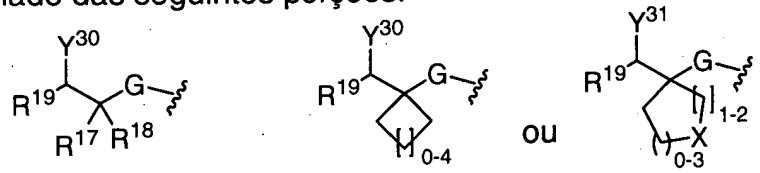
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

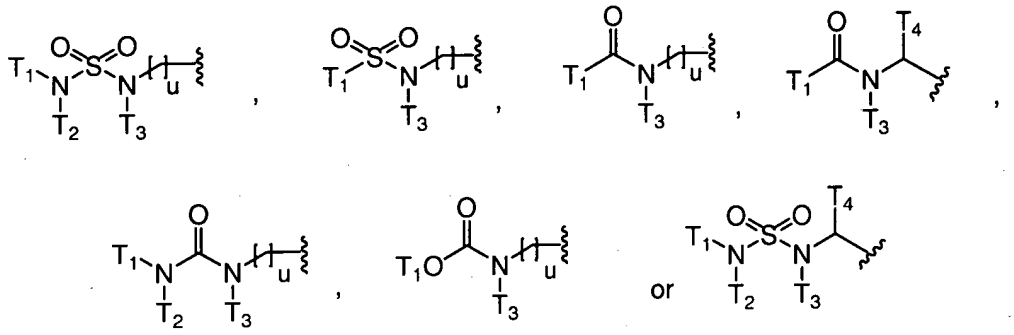
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-,heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma heterociclila de quatro a oito membros;

Y é selecionado das seguintes porções:



em que Y^{30} e Y^{31} são selecionados de



onde u é um número 0-6;

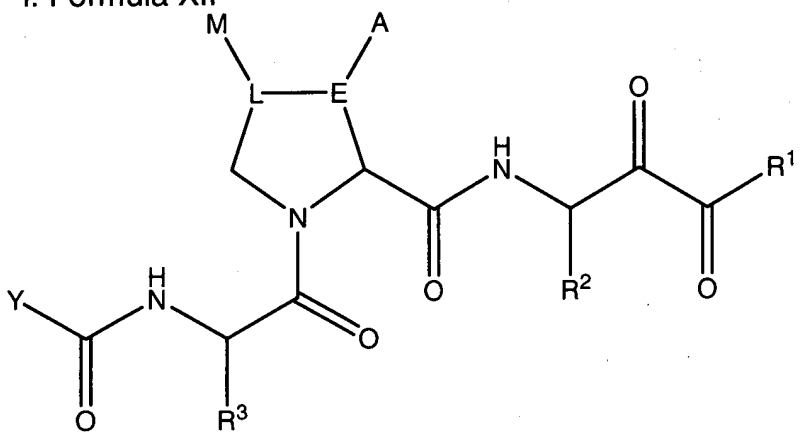
X é selecionado de O, NR^{15}, $NC(O)R^{16}$, S, S(O) e SO_2;

G é NH ou O; e

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, T_1, T_2, T_3 e T_4 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila podem ser não-substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

I. I. Fórmula XII

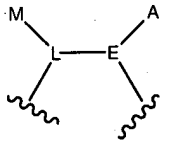


Fórmula XII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XII acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



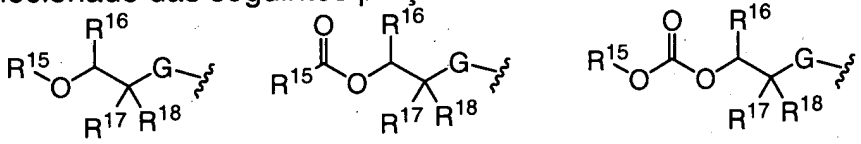
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

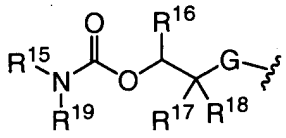
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-,heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclila de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:



ou

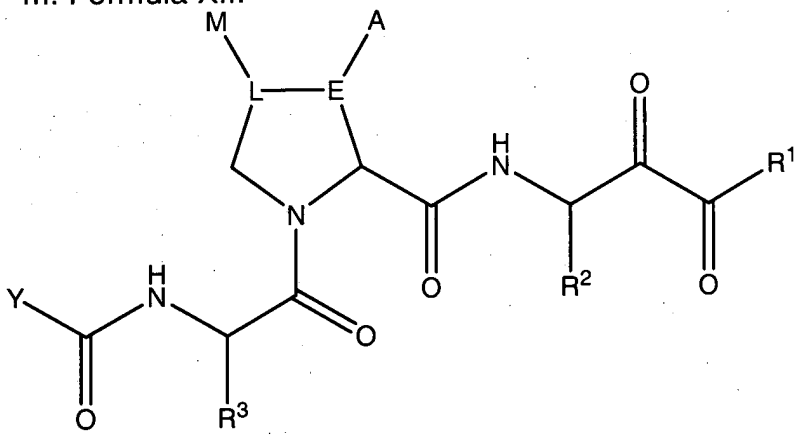


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, e R^{19} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila,

cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, (i) ou R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, ou R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, e (ii) igualmente, independentemente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclila de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, alquila, arila, heteroarila, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

m. m. Fórmula XIII

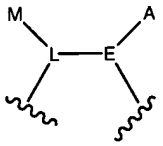


Fórmula XIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XIII acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



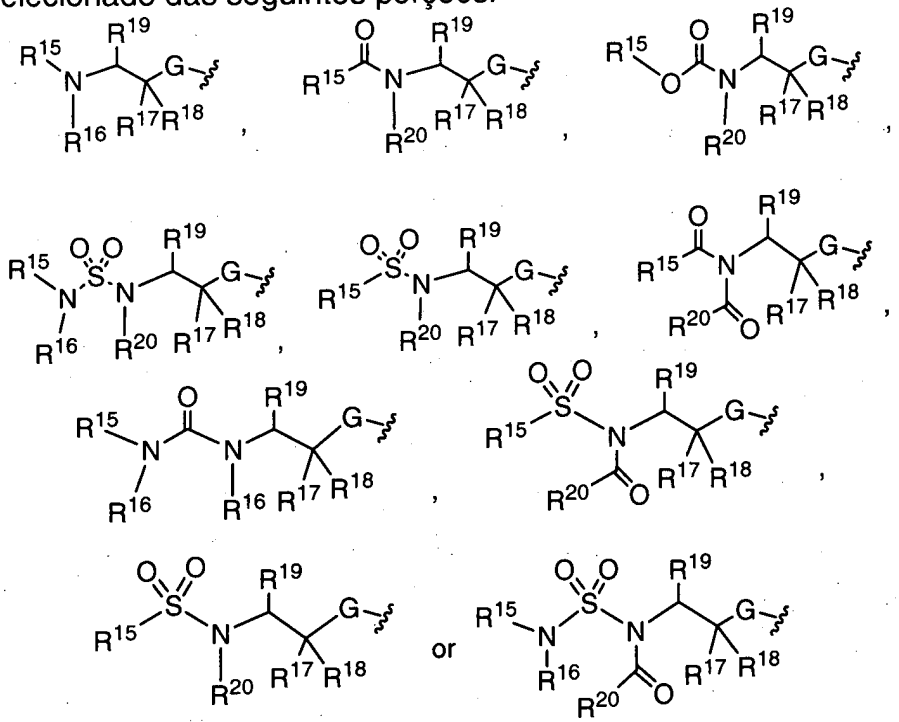
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-,heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:

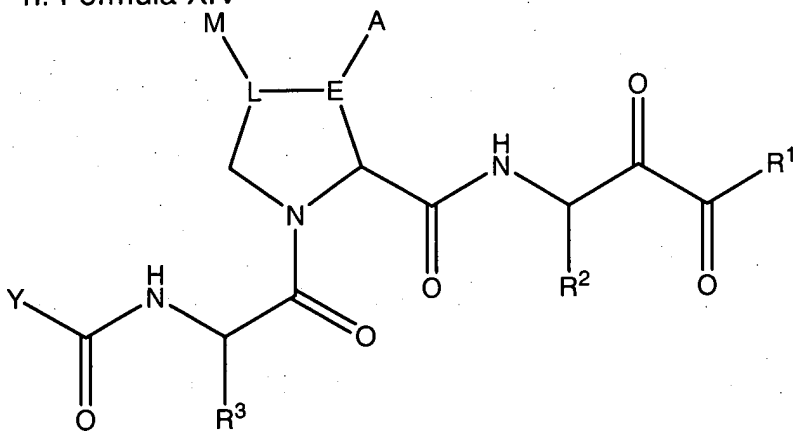


em que G é NH ou O, e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_{10} alquila, C_1-C_{10} heteroalquila, C_2-C_{10} alquenila, C_2-C_{10} heteroalquenila, C_2-C_{10} alquinila, C_2-C_{10} heteroalquinila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_8 heterociclila, arila, heteroarila, ou alternativamente: (i) ou R^{15} e R^{16} podem ser

conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de quatro a oito membros, ou R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclila ou cicloalquila de cinco a oito membros, ou R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclila ou cicloalquila de cinco a oito membros, e (ii) igualmente, independentemente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros,

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

n. n. Fórmula XIV



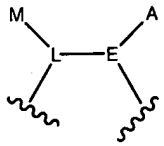
Fórmula XIV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XIV acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo;

ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



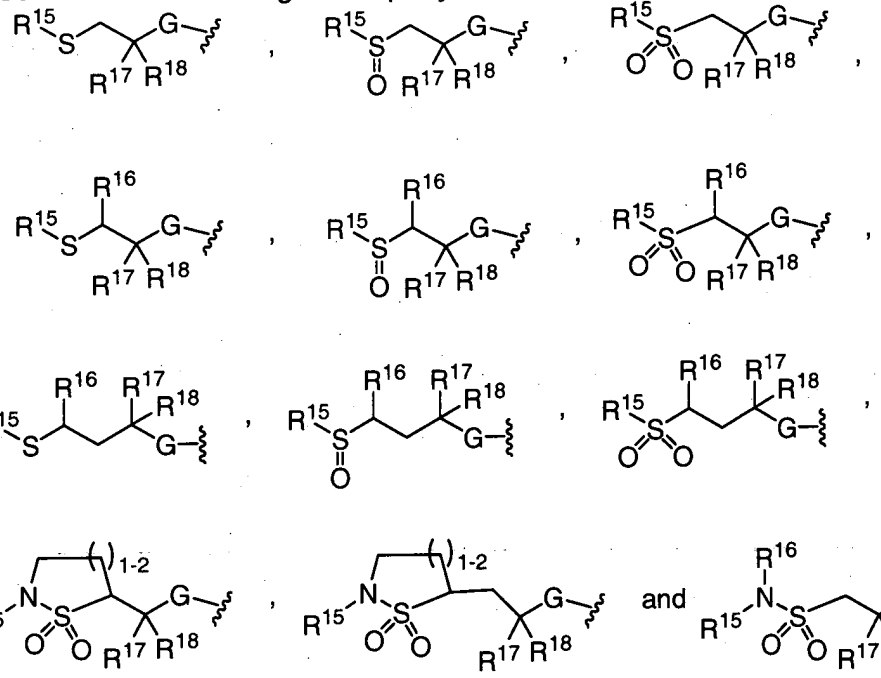
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

e Y é selecionado das seguintes porções:

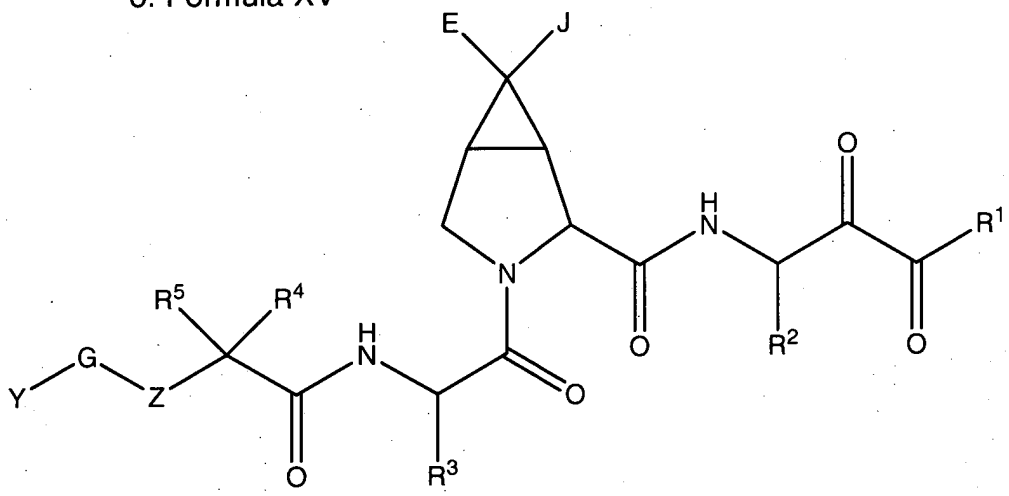


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17} e R^{18} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, e heteroarila, ou alternativamente, (i) R^{15} e R^{16} são conectados um ao outro para formar uma estrutura cíclica de quatro a oito membros, e (ii) igual e independentemente R^{17} e R^{18} são conectados

um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, alquila, arila, heteroarila, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

o. o. Fórmula XV



Fórmula XV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XV acima:

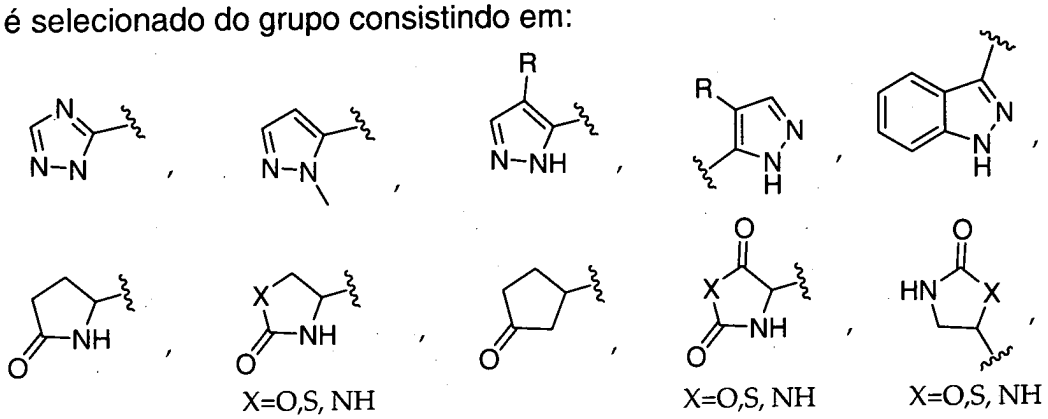
R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, cicloalquil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

E e J podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em R, OR, NHR, NRR^7, SR, halo, e $S(O_2)R$, ou E e J podem ser diretamente conectados um ao outro para formar ou uma porção de cicloalquila de três a oito membros, ou uma de heterociclila de três a oito membros;

Z é N(H), N(R), ou O, com a condição de que quando Z é O, G está presente ou ausente e se G está presente com Z sendo O, então G é C(=O);

G pode estar presente ou ausente, e se G está presente, G é C(=O) ou $S(O_2)$, e quando G está ausente, Z é diretamente conectado a Y;

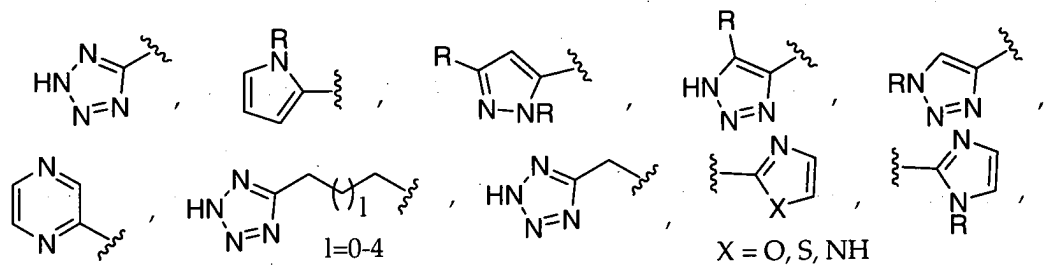
Y é selecionado do grupo consistindo em:



X=O,S, NH

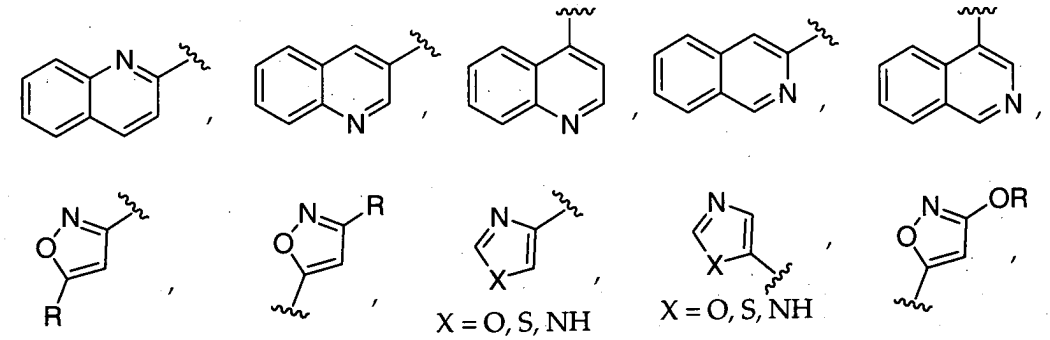
X=O,S, NH

X=O,S, NH



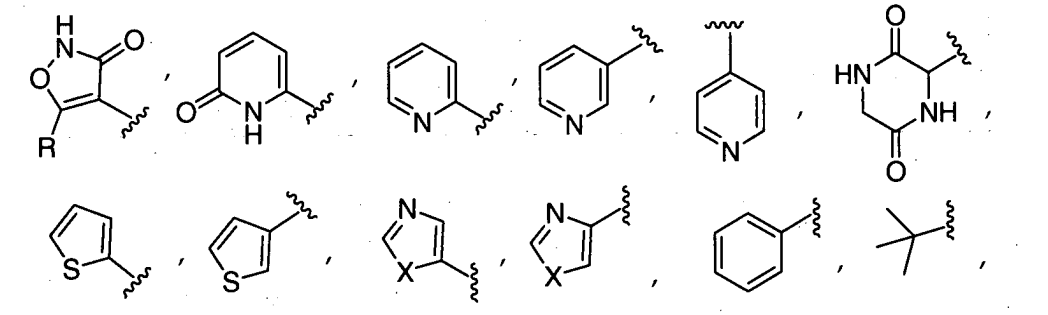
l=0-4

X = O, S, NH

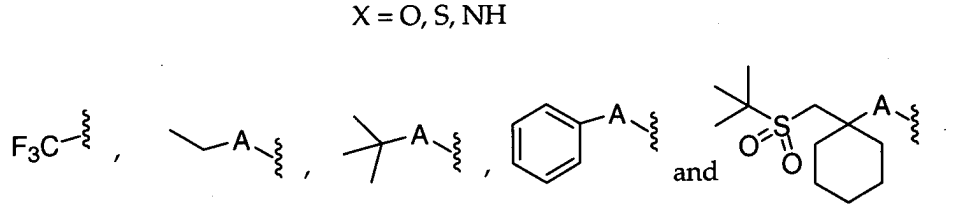


X = O, S, NH

X = O, S, NH



X = O, S, NH



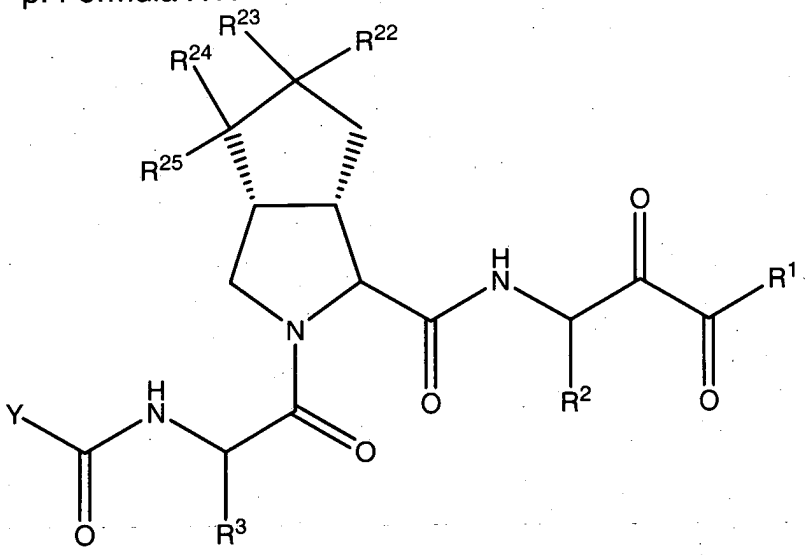
A = O, NH

;

R, R^7, R^2, R^3, R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-, em que cada das referidas heteroalquila, heteroarila e heterociclila independentemente tem um a seis átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou fósforo;

em que cada das referidas porções de alquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterociclila, halo, hidróxi, tio, alcóxi, arilóxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, uréia, cetona, aldeído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil uréia, hidrazida, e hidroxamato;

p. p. Fórmula XVI



Fórmula XVI

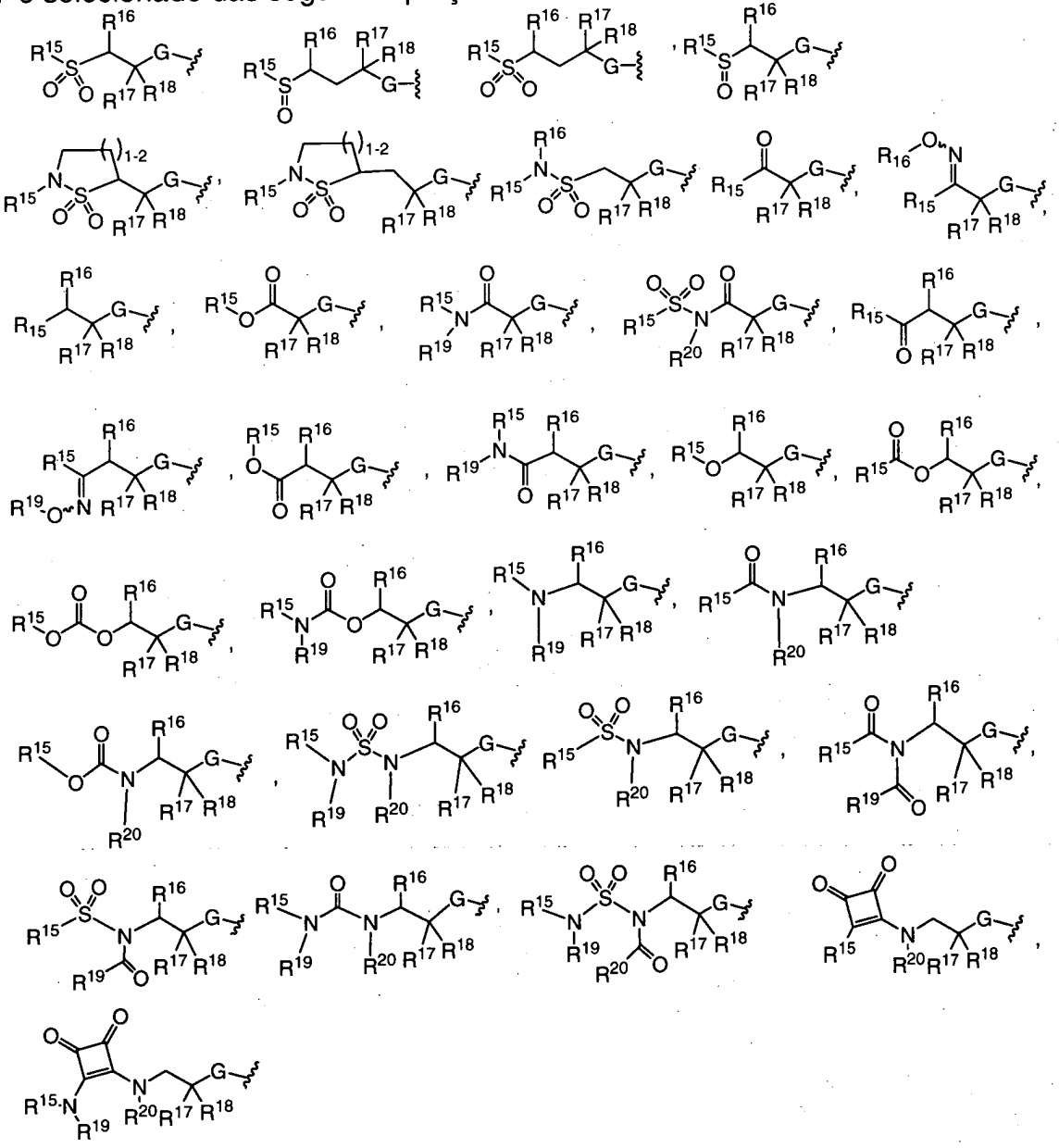
ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XVI acima:

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila, ou alternativamente R^9 e R^{10} em NR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma hetero-

ciclicla de quatro a oito membros, e igualmente independentemente alternativamente R^9 e R^{10} em CHR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que CHR^9R^{10} forme uma cicloalquila de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

Y é selecionado das seguintes porções:

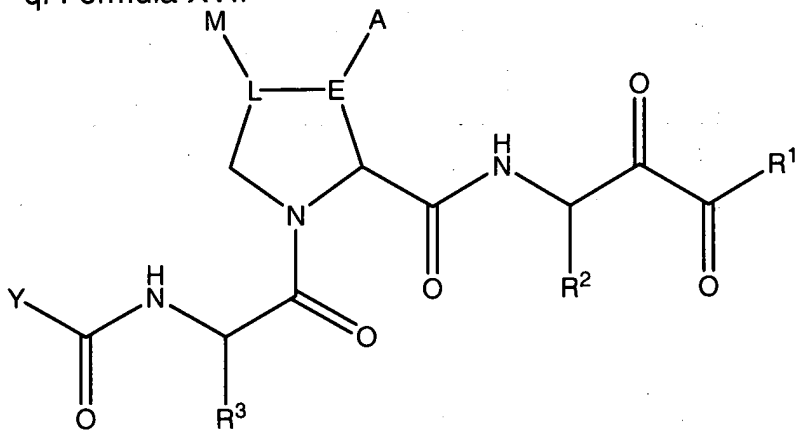


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila,

alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros; (ii) igualmente independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iii) igualmente independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iv) igualmente independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (v) igualmente independentemente R^{22} e R^{23} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila de três a oito membros ou uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (vi) igualmente independentemente R^{24} e R^{25} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila de três a oito membros ou uma heterociclicla de quatro a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

q. q. Fórmula XVII

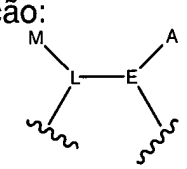


Fórmula XVII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XVII acima :

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, NHR, NRR', SR, SO_2R, e halo; ou A e M são conectados um a outro de modo que a porção:



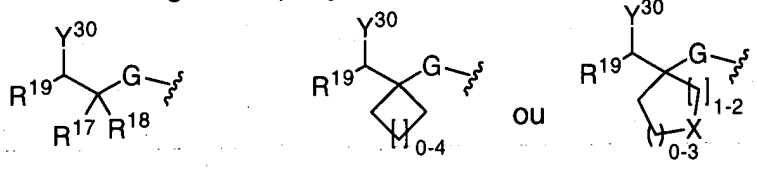
mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, seis, sete ou oito membros, uma heterociclila de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

E é C(H) ou C(R);

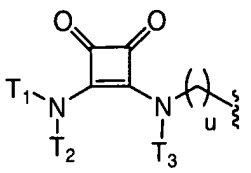
L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

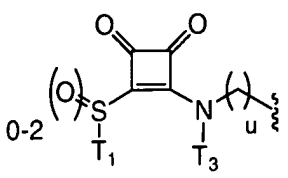
R, R', R^2, e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-,heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em NRR' são conectados um a outro de modo que NRR' forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

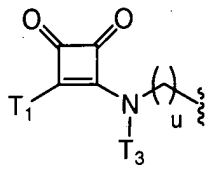
Y é selecionado das seguintes porções:



em que Y^{30} é selecionado de







onde u é um número 0-1;

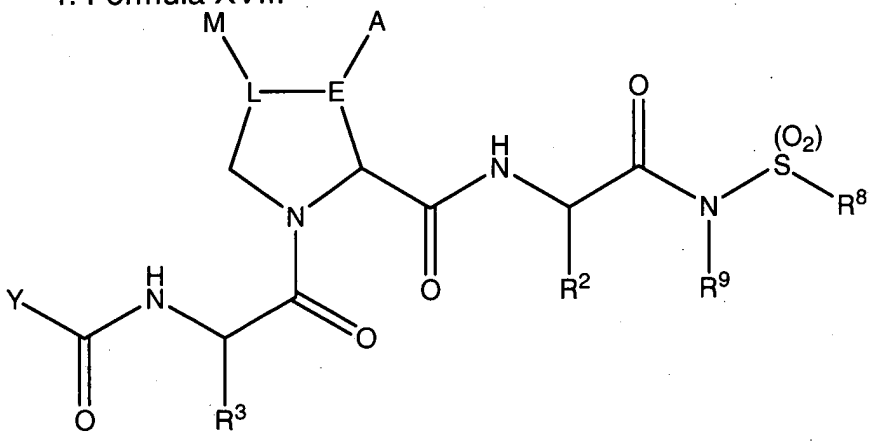
X é selecionado de O, NR^{15}, $NC(O)R^{16}$, S, S(O) e SO_2;

G é NH ou O; e

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, T_1, T_2, e T_3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente, R^{17} e R^{18} são conectados um a outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em: hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

r. Fórmula XVIII



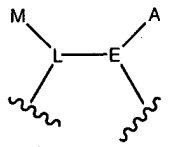
Fórmula XVIII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste, em que na Fórmula XVIII acima:

R^8 é selecionado do grupo consistindo em alquil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, heteroarilalquil-, e heterociclilalquila;

R^9 é selecionado do grupo consistindo em H, alquila, alquenila, alquinila, arila e cicloalquila;

A e M podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado de R, OR, N(H)R, N(RR'), SR, $S(O_2)R$, e halo; ou A e M são conectados um a outro (em outras palavras, A-E-L-M tomados juntos) de modo que a porção:



mostrada acima na Fórmula I forme ou uma cicloalquila de três, quatro, cinco, seis, sete ou oito membros, uma heterociclicla de quatro a oito membros, uma arila de seis a dez membros, ou uma heteroarila de cinco a dez membros;

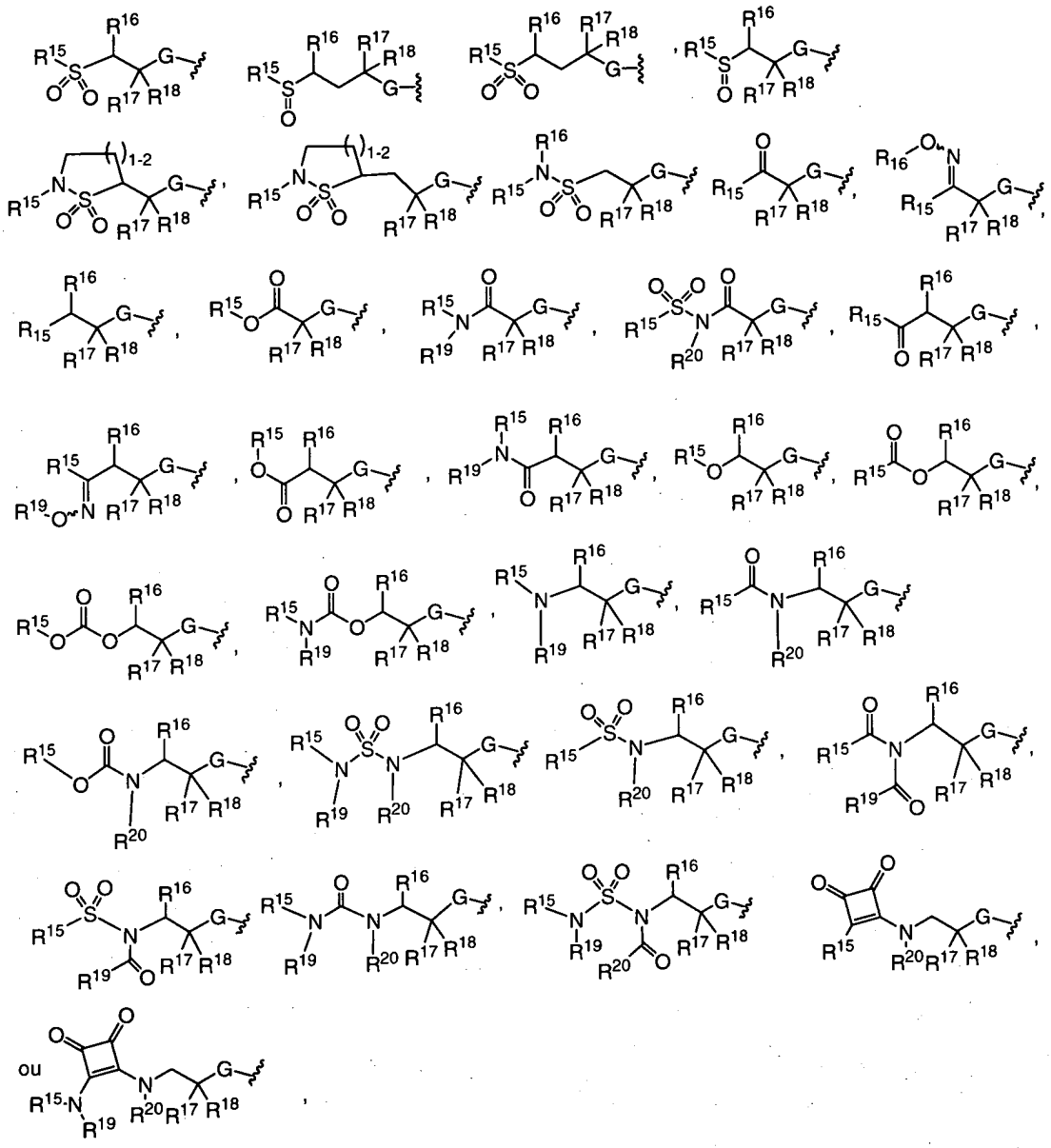
E é C(H) ou C(R);

L é C(H), C(R), $CH_2C(R)$, ou $C(R)CH_2$;

R e R' podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, cicloalquil-, heteroalquil-, heterociclil-, aril-, heteroaril-, (cicloalquil)alquil-, (heterociclil)alquil-, aril-alquil-, e heteroaril-alquil-; ou alternativamente R e R' em N(RR') são conectados um a outro de modo que N(RR') forme uma heterociclicla de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, cicloalquila espiro-ligada, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

Y é selecionado das seguintes porções:

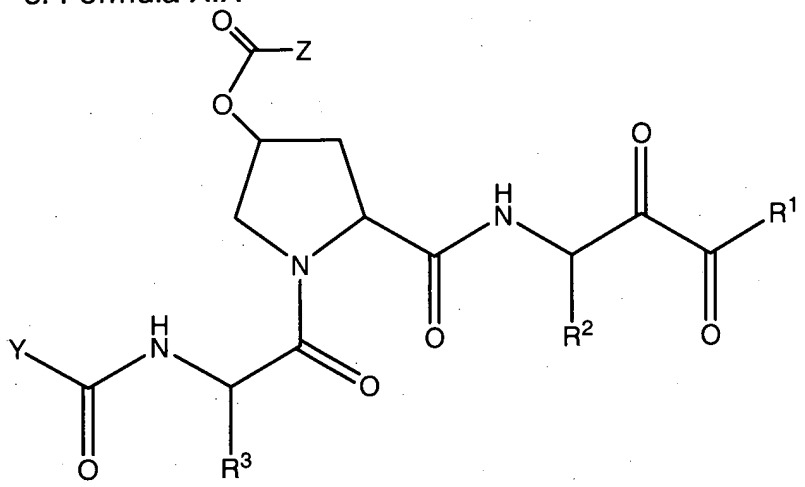


em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito membros; (ii) igualmente independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iii) igualmente independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (iv) igualmente independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla

de quatro a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquila espiro-ligada, e heterociclila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, alquenila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

s. Fórmula XIX



Fórmula XIX

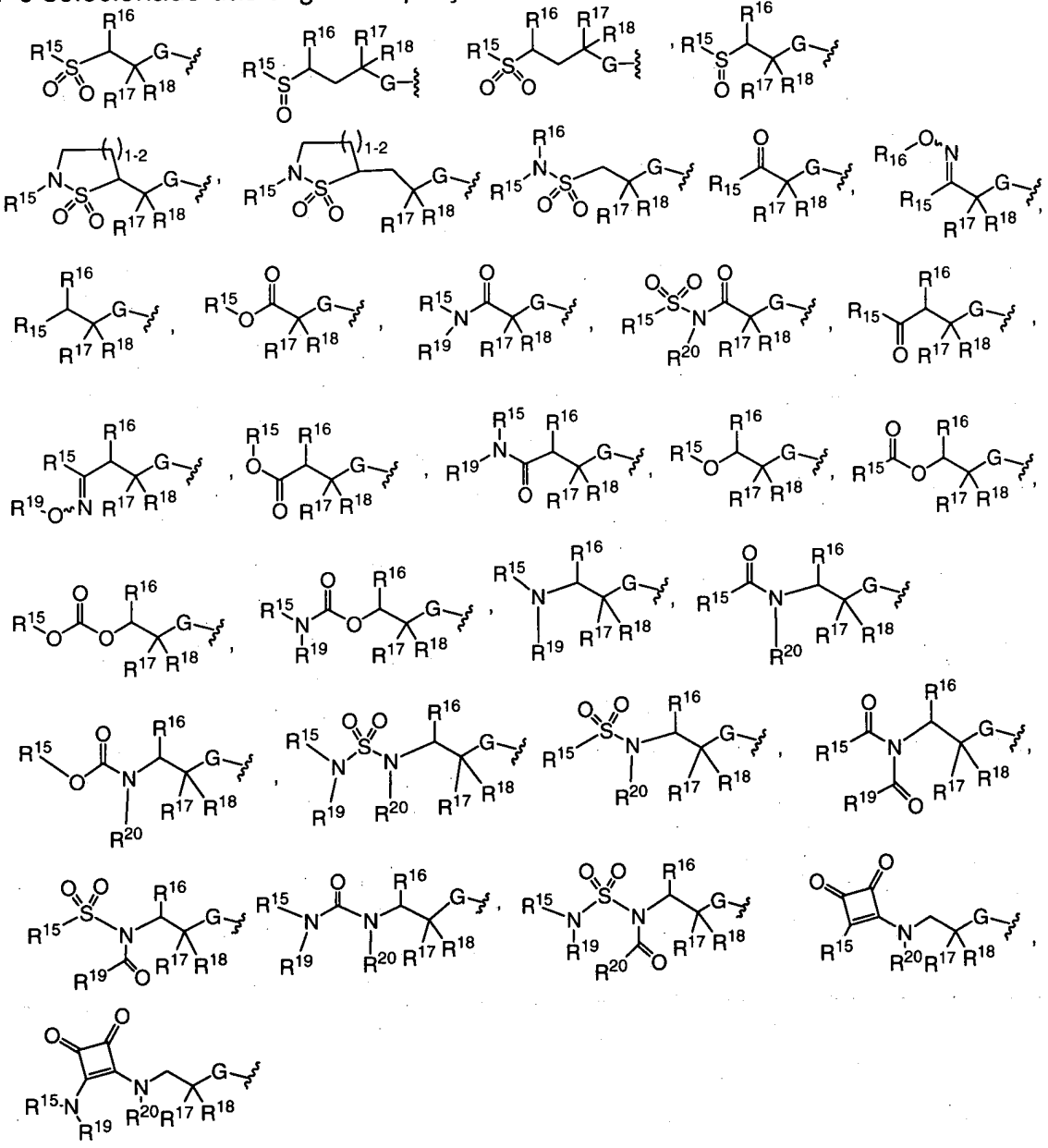
em que na Fórmula XIX acima:

Z é selecionado do grupo consistindo em uma porção de heterociclila, N(H)(alquila), -N(alquil)$_2$, -N(H)(cicloalquila), -N(cicloalquil)$_2$, -N(H)(arila, -N(aril)$_2$, -N(H)(heterociclila), -N(heterociclila)$_2$, -N(H)(heteroarila), e -N(heteroarila)$_2$;

R^1 é H, OR^8, NR^9R^{10}, ou CHR^9R^{10}, em que R^8, R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroalquil-, heteroaril-, cicloalquil-, heterociclil-, arilalquil-, e heteroarilalquila, ou alternativamente R^9 e R^{10} em NR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que NR^9R^{10} forme uma heterociclicla de quatro a oito membros, e igualmente independentemente alternativamente R^9 e R^{10} em CHR^9R^{10} são conectados um a outro de modo que CHR^9R^{10} forme uma cicloalquila de quatro a oito membros;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila;

Y é selecionado das seguintes porções:



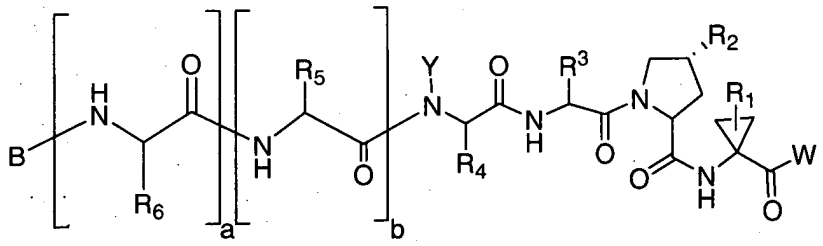
em que G é NH ou O; e R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} e R^{21} podem ser iguais ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila, heteroalquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, ou alternativamente (i) R^{17} e R^{18} são independentemente conectados um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterociclicla de três a oito

membros; (ii) igualmente independentemente R^{15} e R^{19} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; (iii) igualmente independentemente R^{15} e R^{16} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros; e (iv) igual independentemente R^{15} e R^{20} são conectados um a outro para formar uma heterociclicla de quatro a oito membros;

em que cada das referidas alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não-substituída ou opcional e independentemente substituída com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, sulfonamido, alquila, arila, heteroarila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halo, ciano, e nitro;

t. t. Fórmula XX

P6 P5 P4 P3 P2 P1



Fórmula XX

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XX acima:

a é 0 ou 1; b é 0 ou 1; Y é H ou C_{1-6} alquila;

B é H, um derivado de acila de fórmula R_7-C(O)- ou uma sulfonila de fórmula R_7-SO2 em que

R7 é (i) C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com carboxila, C_{1-6} alcanoilóxi ou C_{1-6} alcóxi;

(ii) C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituída com carboxila, (C_{1-6} alcóxi)carbonila ou fenilmetoxicarbonila;

(iii) C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, hidróxi, ou amino opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila; ou

(iv) Het opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila, hidróxi, amino opcional-

mente substituído com C_{1-6} alquila, ou amido opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila;

R_6, quando presente, é C_{1-6} alquila substituída com carboxila;

R_5, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com carboxila;

R_4 é C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila ou C_{4-10} (alquilcicloalquila);

R_3 é C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila ou C_{4-10} (alquilcicloalquila);

R_2 é CH_2-R_{20}, NH-R_{20}, O-R_{20} ou S-R_{20}, em que R_{20} é uma C_{3-7} cicloalquila saturada ou insaturada ou C_{4-10} (alquil cicloalquila) sendo opcionalmente mono-, di- ou trissubstituída com R_{21}, ou R_{20} é uma C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente mono-, di- ou tri- substituída com R_{21},

ou R_{20} é Het ou (alquila inferior)-Het opcionalmente mono-, di- ou tri- substituído com R_{21},

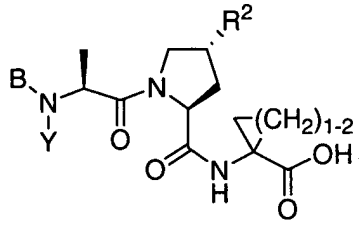
em que cada R_{21} é independentemente C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; amido opcionalmente monossubstituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; carboxila; carbóxi(alquila inferior); C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila ou Het, a referida arila, aralquila ou Het sendo opcionalmente substituído com R_{22};

em que R_{22} é C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; amino opcionalmente mono- ou di-substituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; carboxila; amida ou (alquil inferior)amida;

R_1 é C_{1-6} alquila ou C_{2-6} alquenila opcionalmente substituído com halogênio; e

W é hidróxi ou um amino N-substituído;

u. Fórmula XXI:



Fórmula XXI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XXI acima:

B é H, uma C_6 ou C_{10} arila, C_{7-16} aralquila; Het ou (alquila inferior)-Het, todos dos quais opcionalmente substituídos com C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; C_{1-6} alcanoíla; hidróxi; hidroxialquila; halo; haloalquila; nitro; ciano; cianoalquila; amino opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila; amido; ou (alquila inferior)amida;

ou B é um derivado de acila de fórmula R_4-C(O)-; uma carboxila de fórmula R_4-0-C(O)-; uma amida de fórmula R_4-N(R_5)-C(O)-; uma tioamida de fórmula R_4-N(R_5)-C(S)-; ou uma sulfonila de fórmula R_4-SO2 em que

R_4 é (i) C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com carboxila, C_{1-6} alcanoíla, hidróxi, C_{1-6} alcóxi, amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila, amido, ou (alquila inferior)amida;

(ii) C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalcóxi, ou C_{4-10} alquilcicloalquila, todos opcionalmente substituídos com hidróxi, carboxila, (C_{1-6} alcóxi)carbonila, amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila, amido, ou (alquila inferior) amida;

(iii) amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; amido; ou (alquila inferior)amida;

(iv) C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila, todos opcionalmente substituídos com C_{1-6} alquila, hidróxi, amido, (alquila inferior)amida, ou amino opcionalmente mono- ou di- substituído com C_{1-6} alquila; ou

(v) Het ou (alquila inferior)-Het, ambos opcionalmente substituídos com C_{1-6} alquila, hidróxi, amido, (alquila inferior)amida, ou amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila;

R_5 é H ou C_{1-6} alquila;

com a condição de que quando R_4 for uma amida ou uma tioamida, R_4 não seja (ii) um cicloalcóxi;

Y é H ou C_{1-6} alquila;

R_3 é C_{1-8} alquila, C_{3-7} cicloalquila, ou C_{4-10} alquilcicloalquila, todos opcionalmente substituídos com hidróxi, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} tioalquila, amido, (alquila inferior)amido, C_6 ou C_{10} arila, ou C_{7-16} aralquila;

R_2 é CH_2-R_{20}, NH-R_{20}, O-R_{20} ou S-R_{20}, em que R_{20} é uma C_{4-10} (alquilcicloalquila) ou C_{3-7} cicloalquila saturada ou insaturada, todas das quais sendo op-

cionalmente mono-, di- ou trissubstituídas com R_{21}, ou R_{20} é uma C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-14} aralquila, todas opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídas com R_{21},

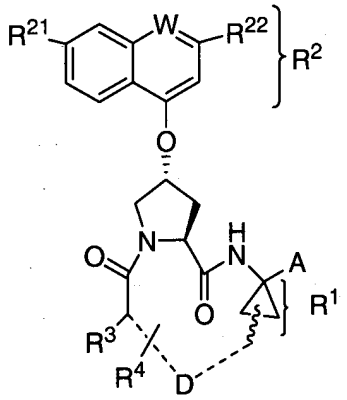
ou R_{20} é Het ou (alquila inferior)-Het, ambos opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos com R_{21},

em que cada R_{21} é independentemente C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; tioalquila inferior; sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; amino opcionalmente mono- ou di- substituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; amido opcionalmente monossubstituído com C_{1-6} alquila, C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila, Het ou (alquila inferior)-Het; carboxila; carbóxi(alquila inferior); C_6 ou C_{10} arila, C_{7-14} aralquila ou Het, a referida arila, aralquila ou Het sendo opcionalmente substituída com R_{22};

em que R_{22} é C_{1-6} alquila; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alcóxi; amino opcionalmente mono- ou dissubstituído com C_{1-6} alquila; sulfonila; (alquila inferior)sulfonila; NO_2; OH; SH; halo; haloalquila; carboxila; amida; (alquila inferior)amida; ou Het opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila;

R1 é H; C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, ou C_{2-6} alquinila, todos opcionalmente substituídos com halogênio;

v. Fórmula XXII:



Fórmula XXII

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XXII acima:

W é CH ou N,

R^{21} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, hidróxi, ou $N(R^{23})_2$, em que cada R^{23} é independentemente H, C_{1-6}

alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

R^{22} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} tioalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, C_{2-7} alcoxialquila, C_{3-6} cicloalquila, C_6 ou $_{10}$ arila ou Het, em que Het é um heterocíclico saturado ou insaturado de cinco, seis, ou sete membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

a referida cicloalquila, arila ou Het sendo substituído com $R^{24,}$ em que R^{24} é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, NO_2, $N(R^{25})_2$, NH-C(O)-R^{25} ou NH-C(O)-NH-$R^{25,}$ em que cada R^{25} é independentemente: H, C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

ou R^{24} é NH-C(O)-OR^{26} em que R^{26} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

R^3 é hidróxi, NH_2, ou um grupo de fórmula -NH-$R^{31,}$ em que R^{31} é C_6 ou $_{10}$ arila, heteroarila, -C(O)-R^{32}, -C(O)-NHR^{32} ou -C(O)-$OR^{32,}$ em que R^{32} é C_{1-6} alquila ou C_{3-6} cicloalquila;

D é uma cadeia de alquileno saturada ou insaturada de 5 a 10 átomos opcionalmente contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de: O, S, ou N-$R^{41,}$ em que

R^{41} é H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila ou -C(O)-R^{42},

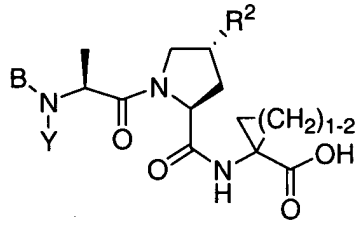
em que R^{42} é C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila ou C_6 ou $_{10}$ arila;

R^4 é H ou de um a três substituintes em qualquer átomo de carbono da referida cadeia D, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em: C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, hidróxi, halo, amino, oxo, tio e C 1-6 tioalquila, e

A é uma amida de fórmula -C(O)-NH-$R^{5,}$ em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_6 ou $_{10}$ arila e C_{7-16} aralquila;

ou A é um ácido carboxílico;

w. Fórmula XXIII:



Fórmula XXIII

um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XXIII acima:

R^0 é uma ligação ou difluorometileno;

R^1 é hidrogênio, grupo alifático opcionalmente substituído, grupo cíclico opcionalmente substituído ou grupo aromático opcionalmente substituído;

R^2 e R^9 são cada qual grupo alifático independentemente opcionalmente substituído, grupo cíclico opcionalmente substituído ou grupo aromático opcionalmente substituído;

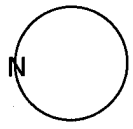
R3, R5 e R7 são cada qual independentemente:

(1, 1- ou 1,2-)cicloalquileno opcionalmente substituído; ou

(1,1- ou 1,2-) heterociclileno opcionalmente substituído; ou

metileno ou etileno), substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo cíclico opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído, e em que o metileno ou etileno é também opcionalmente substituído com um substituinte de grupo alifático; ou;

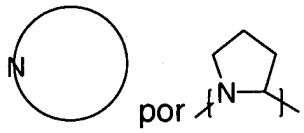
R^4, R^6, R^8 e R^{10} são cada independentemente hidrogênio ou grupo alifático opcionalmente substituído;



é azaeterociclila monocíclica substituída ou azaeterociclila multicíclica opcionalmente substituída, ou azaeterociclonila multicíclica opcionalmente substituída em que a insaturação está no anel distal ao anel que transposta a porção R^9-L-(N(R^8)-R^7-C(O)-)$_n$N(R^6)-R^5-C(O)-N e ao qual a porção -C(O)-N(R^4)-R^3-C(O)C(O)NR^2R^1 é ligada; L é -C(O)-, -OC(O)-, -NR^{10}C(O)-, -S(0)$_2$-, ou -NR^{10}S(0)$_2$-; e n é 0 ou 1,

contanto que

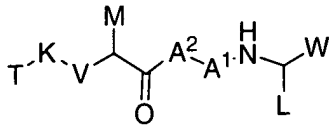
quando



substituído, então L seja -OC(O)- e R^9 seja alifático opcionalmente substituído; ou pelo menos um de R^3, R^5 e R^7 seja etileno, substituído com um subs-

tituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo cíclico opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído e em que o etileno é também opcionalmente substituído com um substituinte de grupo alifático; ou R^4 é alifático opcionalmente substituído;

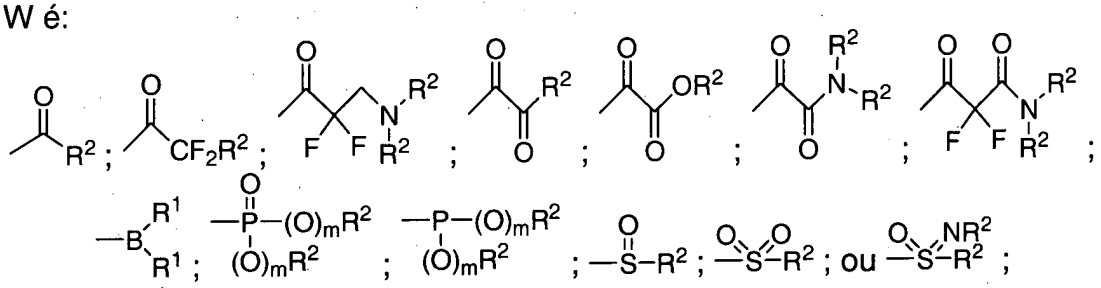
x. Fórmula XXIV:



Fórmula XXIV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XXIV acima:

W é:



m é 0 ou 1;

cada R^1 é hidróxi, alcóxi, ou arilóxi, ou cada R^1 é um átomo de oxigênio e juntamente com o boro, ao qual eles são cada qual ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, em que os átomos de anel são carbono, nitrogênio, ou oxigênio;

cada R^2 é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, aralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, cicloalquenilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heteroarila, ou heteroaralquila, ou dois grupos R^2, que são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam juntamente com aquele átomo de nitrogênio, um sistema de anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros; em que qualquer átomo de carbono R^2 é opcionalmente substituído com J;

J é alquila, arila, aralquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, heterociclila, heterociclilóxi, heterociclilalquila, ceto, hidróxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, carbóxi, carboxialquila, carboxamidoalquila, halo, ciano, nitro, formila, acila, sulfonila, ou sulfonamido

e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J^1 ;

J^1 é alquila, arila, aralquila, alcóxi, arilóxi, heterociclila, heterociclilóxi, ceto, hidróxi, amino, alcanoilamino, aroilamino, carbóxi, carboxialquila, carboxamidoaikila, halo, ciano, nitro, formila, sulfonila, ou sulfonamido;

L é alquila, alquenila, ou alquinila, em que qualquer hidrogênio é opcionalmente substituído com halogênio, e em que qualquer átomo de hidrogênio ou halogênio ligado a qualquer átomo de carbono terminal é opcionalmente substituído com sulfidrila ou hidróxi;

A^1 é uma ligação;

R^4 é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J;

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, aralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J ;

X é uma ligação, -C(H)(R7)-, -0-, - S-, ou -N(R8)-;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J;

R^8 é hidrogênio, alquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, aralcanoíla, heterocyclanoila, heteroaralcanoíla, -$C(O)R^{14}$, -$S0_2R^{14}$, ou carboxamido, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J; ou R^8 e Z, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um nitrogênio contendo sistema de anel mono- ou bicíclico opcionalmente substituído com 1-3 grupos J;

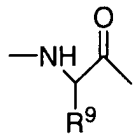
R^{14} é alquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

Y é uma ligação, -CH_2-, -C(O)-, -C(O)C(O)-, - S(O)-, -$S(0)_2$-, ou -S(O)(NR^7)-, em que R^7 é como definido acima;

Z é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, -OR^2, ou -$N(R^2)_2$, em que qualquer

átomo de carbono é opcionalmente substituído com J, em que R^2 é como definido acima;

A^2 é uma ligação ou



R^9 é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J;

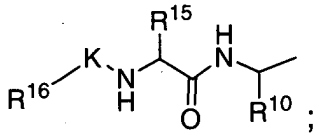
M é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila, opcionalmente substituído por 1 - 3 grupos J, em que qualquer átomo de carbono alquila pode ser substituído por um heteroátomo;

V é uma ligação, $-CH_2-$, $-C(H)(R^{11})-$, -0-, -S-, ou $-N(R^{11})-$;

R^{11} é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

K é uma ligação, -0-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(0)_2-$, ou $-S(O)(NR^{11})-$, em que R^{11} é como definido acima;

T é $-R^{12}$, -alquil-R^{12}, -alquenil-R^{12}, - alquinil-R^{12}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(=NOalquil)R^{12}$, ou



;

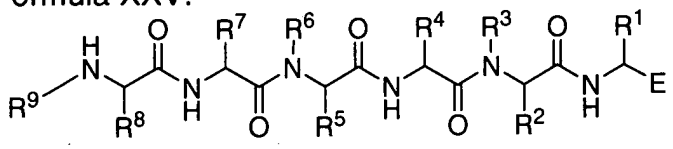
R^{12} é hidrogênio, arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilidenila, ou heterocicloalquilidenila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J, ou um primeiro R^{12} e um segundo R^{12}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel mono- ou bicíclico opcionalmente substituído por 1 - 3 grupos J;

R^{10} é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1-3 grupos J de hidrogênios;

R^{15} é alquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, carboxialquila, ou carboxamidoalquila, e é opcionalmente substituído com 1 - 3 grupos J; e

R^{16} é hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila;

y. Fórmula XXV:



Fórmula XXV

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste;

em que na Fórmula XVII acima:

E representa CHO ou B(OH)2;

R^1 representa alquila inferior, halo-alquila inferior, ciano-alquila inferior, alquiltio-inferior, alquila inferior, aril-inferior alquiltio-alquila inferior, aril-alquila inferior, heteroaril alquila inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;

R^2 representa inferior alquila, hidróxi-alquila inferior, carbóxi alquila inferior, aril-alquila inferior, aminocarbonil-alquila inferior ou cicloalquil- inferior alquila inferior; e

R^3 representa hidrogênio ou alquila inferior;

ou R^2 e R^3 juntos representam di- ou trimetileno opcionalmente substituído por hidróxi;

R^4 representa alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, cicloalquil-alquila inferior, carbóxi-alquila inferior, aril alquila inferior, alquiltio-alquila inferior, ciano-inferior alquiltio-alquila inferior, aril- inferior alquiltio- alquila inferior, alquenila inferior, arila ou inferior cicloalquila;

R^5 representa alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alquiltio-alquila inferior, aril-alquila inferior, aril- inferior alquiltio-alquila inferior, ciano- inferior alquiltio- alquila inferior ou cicloalquila inferior;

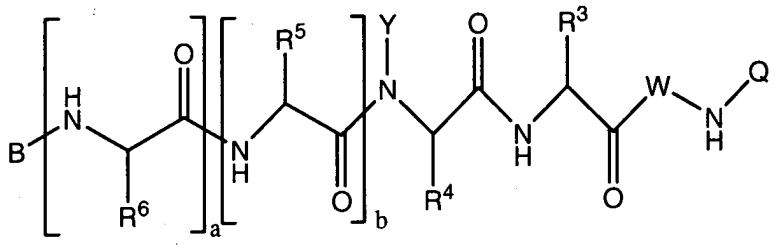
R^6 representa hidrogênio ou alquila inferior;

R^7 representa alquila inferior, hidróxi alquila inferior, carbóxi alquila inferior, aril-alquila inferior, cicloalquil-inferior alquila inferior ou inferior cicloalquila;

R^8 representa alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, carbóxi inferior alquila ou aril- inferior alquila; e

R^9 representa alquilcarbonila inferior, carbóxi-alquilcarbonila inferior, arilcarbonila, alquilsulfonila inferior, arilsulfonila, alcoxicarbonila inferior ou aril- alcoxicarbonila inferior; e

z. Fórmula XXVI:



Fórmula XXVI

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste; em que na Fórmula XXVI acima

B é um derivado de acila de fórmula R_{11}-C(O)- em que R_{11} é Cl-10 alquila opcionalmente substituído com carboxila; ou R_{11} é C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituído com a C_{1-6} alquila;

a é 0 ou 1;

R_6, quando presente, é carbóxi(inferior)alquila;

b é 0 ou 1;

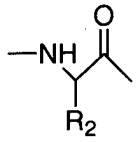
R_5, quando presente, é C_{1-6} alquila, ou carbóxi(inferior)alquila;

Y é H ou C_{1-6} alquila;

R_4 é C_{1-10} alquila; C_{3-10} cicloalquila;

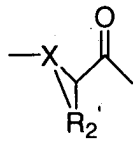
R_3 é C1-10 alquila; C_{3-10} cicloalquila;

W é um grupo de fórmula:



em que R_2 é C_{1-10} alquila ou C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituída com carboxila; C_6 ou C_{10} arila; ou C_{7-16} aralquila; ou

W é um grupo de fórmula:



em que X é CH ou N; e

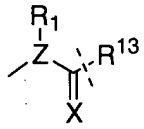
R_2' é C_{3-4} alquileno que liga X para formar a anel de 5 ou seis membros, o referido anel opcionalmente substituído com OH; SH; NH2; carboxila; R_{12}; OR_{12}, SR_{12}, NHR_{12} ou $NR_{12}R_{12}$' em que R_{12} e R_{12}' são independentemente: C_{3-16} alquila cíclica ou C_{1-16} alquila acíclica ou C_{3-16} alquenila cíclica ou C_{2-16} alquenila acíclico, a referida alquila ou alquenila opcionalmente substituída

com NH_2, OH, SH, halo, ou carboxila; a referida alquila ou alquenila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N; ou

R_{12} e R_{12}' são independentemente C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituído com C_{1-6} alquila, NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila; a referida arila ou aralquila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N;

a referida alquila cíclica, cíclico alquenila, arila ou aralquila sendo opcionalmente fundida com um segundo anel de 5, 6 ou 7 membros para formar um sistema cíclico ou heterocíclico, o referido segundo anel being sendo opcionalmente substituído com NH_2. OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila; C_6 ou C_{10} arila, ou heterocíclico; o referido segundo anel opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N;

Q é um grupo da fórmula :



em que Z é CH ou N;

X é 0 ou S;

R_1 é H, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquenila ambas opcionalmente substituídas com tio ou halo;

e

quando Z é CH, então R_{13} é H; CF_3; CF_2CF_3; CH_2-R_{14}; CH(F)-R_{14}; CF_2-R_{14}; $NR_{14}R_{14}'$; S-R_{14}; ou C0-NH-R_{14} em que R_{14} e R_{14}' são independentemente hidrogênio, C_{3-10} alquila cíclica ou acíclica C_{1-10} alquila ou C_{3-10} alquenila cíclica ou C_{2-10} alquenila cíclica, a referida alquila ou alquenila opcionalmente substituída com NH_2, OH, SH, halo ou carboxila; a referida alquila ou alquenila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N; ou

R_{14} e R_{14}' são independentemente C_6 ou C_{10} arila ou C_{7-16} aralquila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou car-

bóxi(inferior)alquila ou substituído com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila, ou heterocíclico; a referida arila ou aralquila opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N;

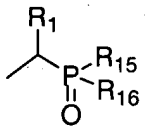
a referida alquila cíclica, cíclico alquenila, arila ou aralquila sendo opcionalmente fundida com um segundo anel de 5, 6 ou 7 membros para formar a sistema cíclico ou heterocíclico, o referido segundo anel being opcionalmente substituído com NH_2, OH, SH, halo, carboxila ou carbóxi(inferior)alquila ou substituído com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila, ou heterocíclico; o referido segundo anel opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente do grupo consistindo em: 0, S, e N;

ou R_{14} e R_{14}' são independentemente C_{1-4} alquila que quando unidos juntamente com N formam um anel contendo nitrogênio de 3 a 6 membros que é opcionalmente fundido com um outro C_{3-7} cicloalquila, C_6 ou C_{10} arila ou heterocíclico;

com a condição de que quando Z é CH, então R_{13} não é um α-aminoácido ou um éster deste;

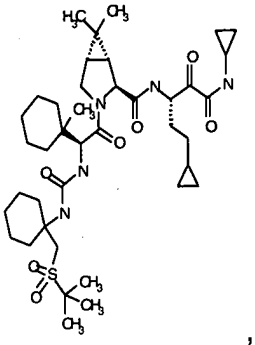
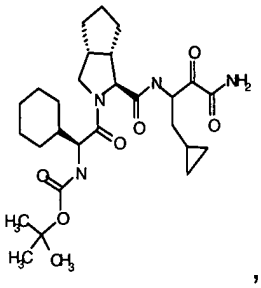
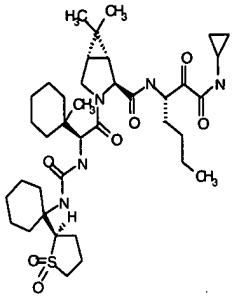
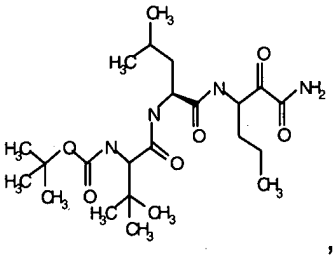
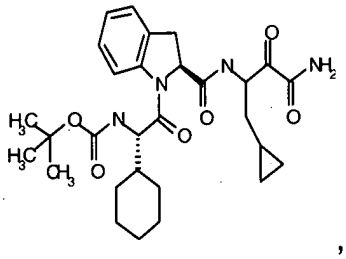
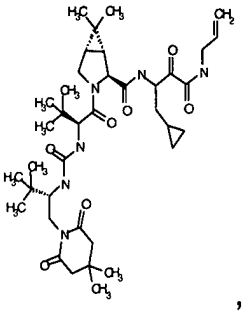
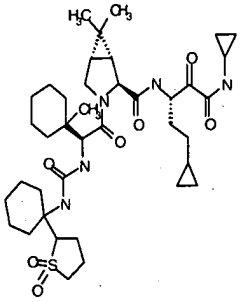
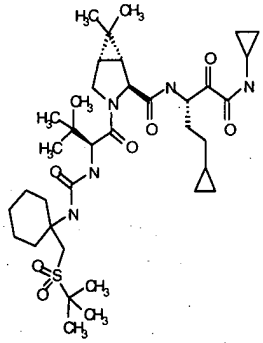
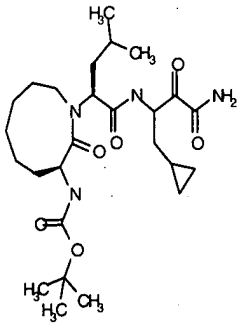
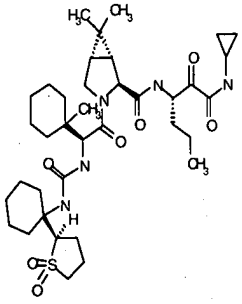
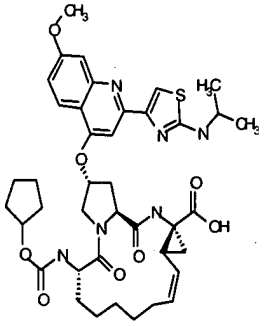
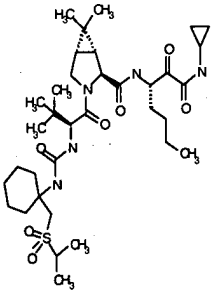
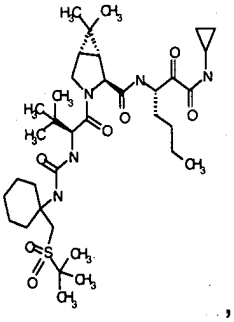
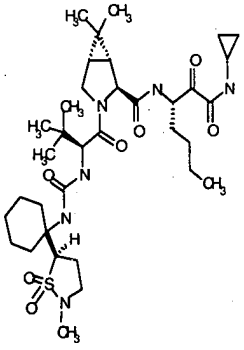
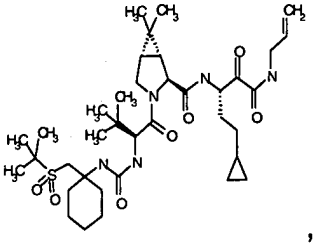
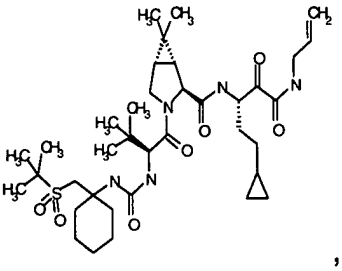
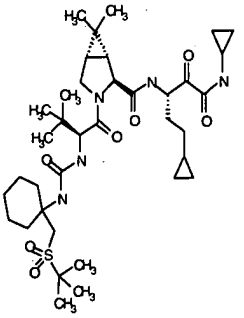
quando Z é N, então R_{13} é H; carbóxi; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com carbóxi; CH_2-R_{14}; $CHR_{14}R_{14}$'; CH(F)-R_{14}; O-R_{14}; $NR_{14}R_{14}$' ou S-R_{14} em que R_{14} e R_{14}' são como definidos acima; ou

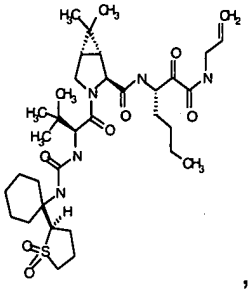
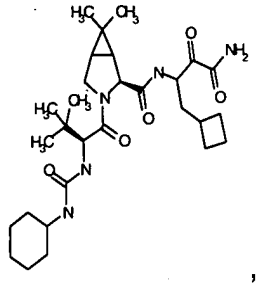
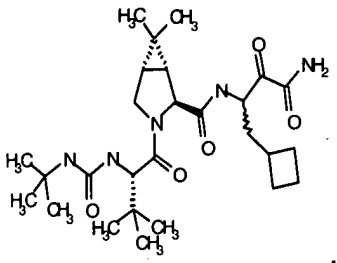
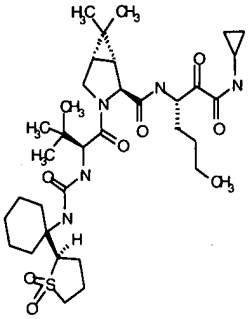
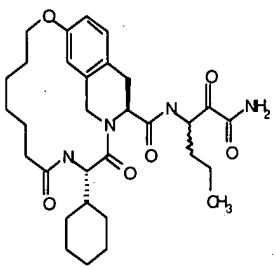
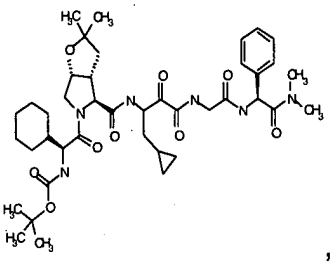
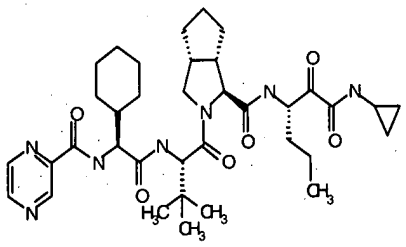
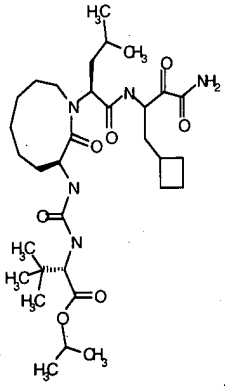
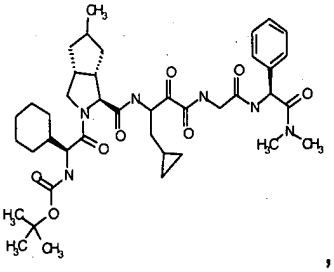
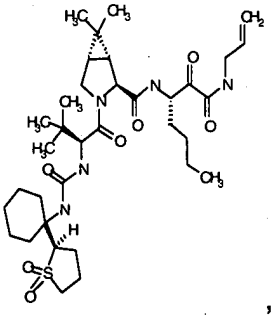
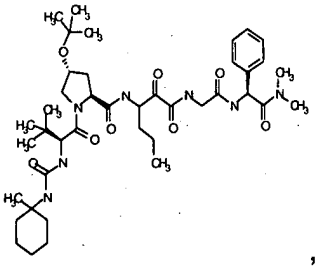
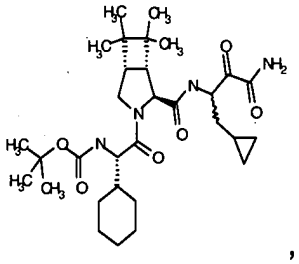
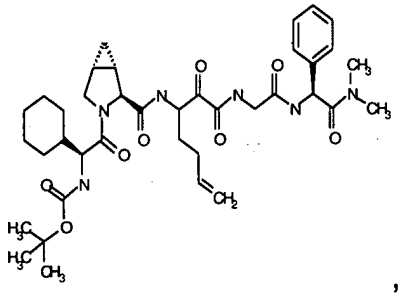
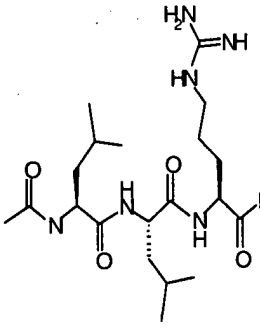
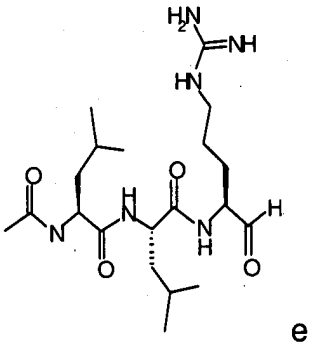
Q é um grupo de fosfonato da fórmula:

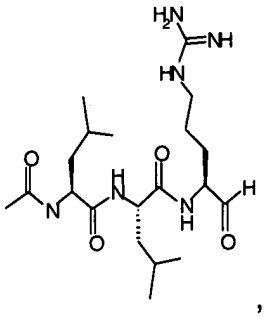


em que R_{15} e R_{16} são independentemente C_{6-20} arilóxi; e R_1 é como definido acima.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um composto é selecionado do grupo consistindo em:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

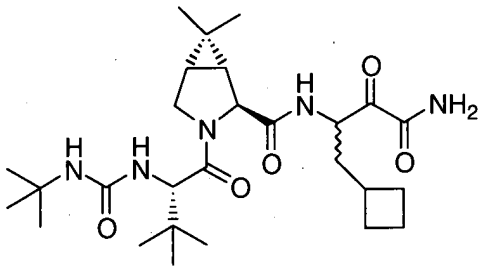

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
e



,

ou um sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável deste.

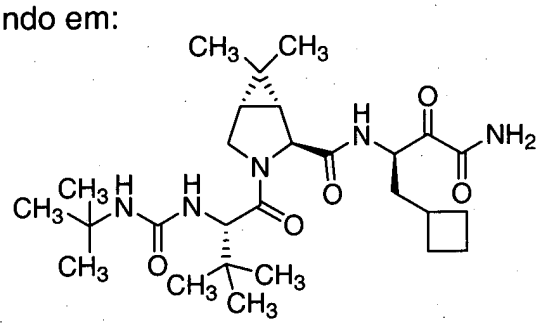
3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um composto é selecionado do grupo consistindo em:



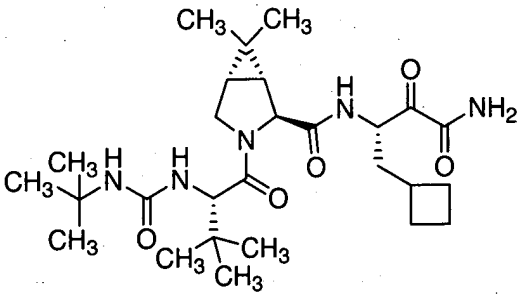
Fórmula Ia

e sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos deste.

4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um composto é selecionado do grupo consistindo em:



Fórmula Ib



Fórmula Ic

e sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos deste.

5. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um tensoativo é selecionado do grupo consistindo em lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, monoetanolamina, docusato sódico, poloxâmero, tecitina, ésteres de polioxietileno de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, ésteres de polioxietileno de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, álcoois alifáticos etoxilados, monocaprilato de propileno glicol,

monoestearato de glicerol, triglicerídeos de cadeia média, éteres de alquila de polioxietileno, e estearatos de polioxietileno.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido pelo menos um tensoativo compreende lauril sulfato de sódio.

7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido pelo menos um tensoativo compreende ésteres de polioxietileno ácido graxo de sorbitano.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido pelo menos um tensoativo compreende Éter de PEG-1-PEG-9-laurila glicol.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, também compreendendo pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o referido pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em um aglutinante, um agente de desigamento, um lubrificante, um diluente, e um desintegrante.

11. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida formulação é na forma de uma cápsula, um comprimido, um gel, um supositório, um pó, ou um fluido.

12. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que a referida formulação é em forma de cápsula.

13. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso.

14. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 5% em peso.

15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 1000 mg.

16. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 200 a cerca de 800 mg.

17. Forma de dosagem unitária de uma formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, 13, 14, 15 e 16, em que o referido composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 1000 mg.

18. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 16, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 800 mg.

19. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 17, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 600 mg.

20. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 17, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 400 mg.

21. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 17, em que o referido pelo menos um composto está presente em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 200 mg.

22. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 17, em que a referida forma é uma cápsula, um comprimido, um gel, um supositório, um pó ou um fluido.

23. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 17, em que a referida forma é uma cápsula.

24. Método de tratar Infecção de HCV compreendendo administrar uma quantidade eficaz da formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, a um indivíduo em necessidade de tal tratamento.

25. Método de tratar um distúrbio associado com catepsina compreendendo administrar uma quantidade eficaz da formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 a um indivíduo em necessidade de tal tratamento.

PI0610737-0

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO USANDO AS MESMAS"**.

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo pelo menos um composto de Fórmulas I - XXVI, inclusas e pelo menos um tensoativo. Veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem também ser incluídos nas formulações. As formulações da presente invenção são adaptadas para uso em dosagens unitárias simples.