



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

(21) BR 112019021899-8 A2



(22) Data do Depósito: 20/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: MODULADORES DE K-RAS

(51) Int. Cl.: C07D 405/14; A61K 31/4192; C07D 231/56; C07D 403/06; C07D 237/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2017 US 62/487,756.

(71) Depositante(es): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA; LEIDOS BIOMEDICAL RESEARCH, INC..

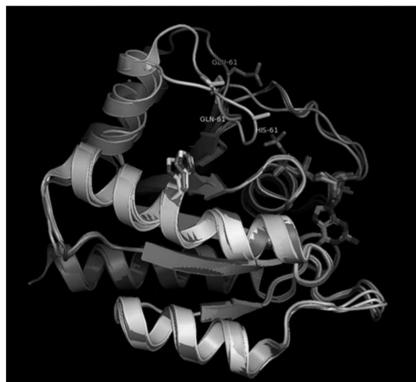
(72) Inventor(es): FRANK MCCORMICK; ADAM RENSLO; DAVID TURNER; ANNA E. MACIAG; MARCIN DYBA; ELIZABETH D. VO; JOSEPH SAAVEDRA; VANDANA KUMARI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018028593 de 20/04/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/195439 de 25/10/2018

(85) Data da Fase Nacional: 18/10/2019

(57) Resumo: São fornecidos no presente documento, inter alia, métodos e compostos para modular K-Ras e para tratar câncer.



“MODULADORES DE K-RAS”**REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS**

[001] Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório US nº 62.487.756, depositado em 20 de abril de 2017, cuja revelação está incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

REFERÊNCIA A UMA “LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS”, UMA TABELA, OU UM APÊNDICE DE LISTAGEM DE PROGRAMA DE COMPUTADOR ENVIADO COMO UM ARQUIVO ASCII

[002] A Listagem de Sequências escrita no arquivo 048536-592001WO_ST25.TXT, criada em 18 de abril de 2018, com 4781 bytes, no formato de máquina IBM-PC, sistema operacional Windows MS é incorporada a título de referência.

DECLARAÇÃO DE DIREITOS A INVENÇÕES REALIZADAS SOB PESQUISA E DESENVOLVIMENTO COM PATROCÍNIO DO GOVERNO FEDERAL

[003] Esta invenção foi realizada com apoio do governo sob o contrato nº HHSN261200800001E e nºs de concessão R35 CA197709 e U01 CA168370 concedidas pelo National Institutes of Health. O governo possui certos direitos na invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

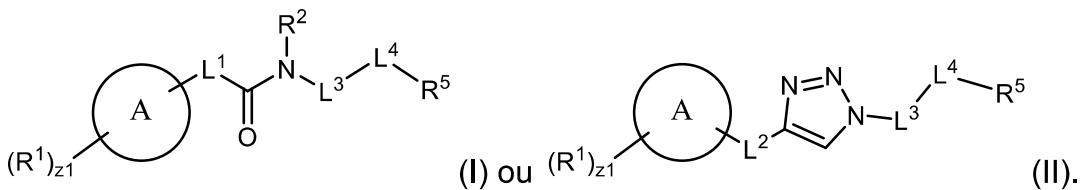
[004] K-Ras é o oncogene mais frequentemente modificado em câncer humano. Tentativas anteriores de modular diretamente a atividade desta enzima não tiveram êxito. As proteínas Ras são pequenas proteínas de ligação a nucleotídeos de guanina que atuam como comutadores moleculares alternando entre as conformações ligadas a GTP ativas e ligadas por GDP inativas. As proteínas Ras exercem uma função importante na regulação de proliferação celular, diferenciação e sobrevivência. A desregulação da via de sinalização de Ras está quase invariavelmente associada à doença. Mutações somáticas hiperativadoras em Ras estão entre as lesões mais comuns encontradas no câncer humano. Embora a mutação de qualquer uma das três isoformas Ras (K-Ras, N-Ras ou H-Ras) tenha demonstrado levar à transformação onco-gênica, as mutações de K-Ras são seguramente as mais comuns no câncer humano. Por exemplo, sabe-se que

mutações de K-Ras estão frequentemente associadas a carcinomas pancreáticos, colorretais e pulmonares de células não pequenas. Há uma necessidade na técnica de inibidores eficazes de Ras e compostos anticancerígenos. Soluções para estes e outros problemas na técnica são reveladas no presente documento.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] O uso de inibidores de K-Ras (por exemplo, para tratamento de câncer) é, como, entre outros, descrito no presente documento.

[006] Num aspecto é fornecido um composto que tem a fórmula:



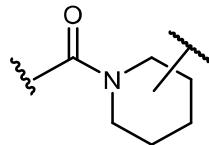
[007] Anel A é uma arila ou heteroarila.

[008] R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[009] O símbolo z1 é um número inteiro de 0 a 4.

[010] R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída.

[011] L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído,



cicloalquíleno substituído ou não substituído, ou

[012] L^2 é uma ligação, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NSO₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído.

[013] L^3 é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -sN(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído.

[014] R^3 é independentemente hidrogênio, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -C(O)R^{3A}, -C(O)OR^{3A}, -C(O)NR^{3A}R^{3B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[015] L^4 é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído.

[016] R^4 é independentemente hidrogênio, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[017] R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não

substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou E.

[018] E é uma porção química de ligação de histidina.

[019] Cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[020] Cada X, X¹, X², X³ e X⁴ é independentemente -F, -Cl, -Br ou -I.

[021] O símbolo n1 é independentemente um número inteiro de 0 a 4.

[022] Os símbolos m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

[023] Em modalidades, quando o Anel A for arila, L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, ou cicloalquíleno substituído ou não substituído.

[024] Num outro aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica que inclui um composto descrito no presente documento e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[025] Num outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de câncer num paciente precisando de tal tratamento.

[026] Num aspecto, é fornecido um método de redução do nível de atividade

de uma proteína K-Ras, sendo que o método inclui colocar a proteína K-Ras em contato com um composto descrito no presente documento.

[027] Num outro aspecto, é fornecido um método de modulação de uma proteína K-Ras, sendo que o método inclui colocar a proteína K-Ras em contato com um composto descrito no presente documento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[028] Figura 1 H95 localizado no domínio G de K-Ras e comparação de sequência entre K, N e HRas nesse local. O alvejamento de H95 poderia afetar as variantes de splicing de KRas, 4A e 4B. As sequências reveladas nas figuras correspondem a: FAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKD (SEQ ID NO:1), FAINNTKSFEDIHQYREQIKRVKD (SEQ ID NO:2), e FAINNTKSFADINLYREQIKRVKD (SEQ ID NO:3).

[029] Figura 2 Os experimentos de resposta à dosagem identificaram triazóis 966844 e 966854 e fenilacetamida 917105 como aglutinantes fortes no local H95 de KRas.

[030] Figura 3 A análise de fusão térmica que revelou alterações significativas em Tm após a ligação ao fragmento identificou triazóis 966844 e 966854 e fenilacetamida 917105 como ligantes fortes no local H95 de KRas.

[031] Figura 4 Seleção de estruturas de compostos.

[032] Figura 5 Análogos de tetrafluorofenóxicetona de acertos de análise de captura de H95C.

[033] Figura 6 Compostos com substituições de ligante.

[034] Figura 7 Substituições de porções eletrofílicas.

[035] Figuras 8A a 8F. FNL-0012 causa a parada de crescimento e infrareregulação de sinalização de MAPK em fibroblastos embrionários de camundongos (MEFs) ativados por KRas e em linhagens de células malignas. (Figura 8A) Inibição de proliferação em MEFs de KRas4B G12D após 24 h de tratamento com FNL-0012; (Figura 8B) Estruturas de FNL-0010 e FNL-0012; (Figura 8C) Parada de crescimento dose-dependente em MEFs de KRas4b G12D após 45h de tratamento com FNL-0012; (Figura 8D) Redução no nível de proteína KRas e sinalização de MAPK em MEFs de KRas4b G12D após 45 h com FNL-0012; (Figura 8E) Redução em P-MEK e P-Erk em células de carcinoma do

pâncreas HupT4 após 24h com FNL-0012, porém não com FNL-0010; (Figura 8F) Parada de crescimento em células HupT4 tratadas com FNL-0012 durante 24h.

[036] Figura 9 Análise de MALDI-TOF de KRas4b (1-188) reagido com FNL-0010 e FNL-0012 durante 24h.

[037] Figuras 10A a 10B. Figura 10A Estruturas de FNL-0010, FNL-0012 e FNL-0030. Figura 10B. Análise de MALDI-TOF de KRas H95C (1 a 169) reagido com FNL-0010, FNL-0012 e FNL-0030 durante 24h.

[038] Figuras 11A a 11C. Figura 11A Composto FNL-0012 (12), FNL-0036 (36), FNL-0037 (37), FNL-0038 (38). Figura 11B. Parada de crescimento em HupT4 tratado com FNL-0012, porém não com compostos controle (estruturas representadas na Figura 11A). As imagens foram obtidas no ponto no tempo de 72h. Figura 11C. HupT4 foram tratadas com DMSO (D), não tratadas (-), ou 40 µM de composto FNL-0012 (12), FNL-0036 (36), FNL-0037 (37), FNL-0038 (38). Redução na sinalização de MAPK após 24h e redução no nível de proteína KRas e sinalização de MAPK após 72h de tratamento com FNL-0012, porém não os controles.

[039] Figuras 12A a 12B. Figura 12A: Parada de crescimento causada por tratamento apenas com FNL-0012 em MEFs de KRas4b G12D, não em MEFs de BRAF V600E. Figura 12B: Redução na fosforilação de MEK em MEFs de KRas (G12D ou G12D/H95Q), não em MEFs de BRAF V600E.

[040] Figura 13 Parada de crescimento dose-dependente e infrarregulação de sinalização de MAPK em células HupT4 tratadas com o composto FNL-0012.

[041] Figuras 14A a14C. Figura 14A: Estruturas de derivados de um único enantiômero do composto FNL-0012: FNL-0042 (S) ou FNL-0044 (R), e derivados de FNL-0030: FNL-0043 (S) e FNL-0045 (R). Figura 14B: A análise MS de MALDI-TOF indicou um nível significativamente mais alto de marcação covalente de KRAS4b H95C por enantiômero R. Figura 14C: Células HupT4 foram tratadas com derivados de um único enantiômero em 40 µM durante 48h. Em ambos os casos, o enantiômero R causou parada de crescimento, com o isômero S sendo inativo.

[042] Figuras 15A a 15B: A Figura 15A mostra uma série de análogos de FNL-0045. A Figura 15B mostra gráficos de experimentos de proliferação celular com KRAS4b G12D, KRAS4b G12V, HRas WT/P53- e SUIT-2, para os compostos

FNL-0088 (esquerda) e FNL-0090 (direita).

I. DEFINIÇÕES

[043] As abreviações usadas no presente documento têm seu significado convencional dentro das técnicas químicas e biológicas. As estruturas químicas e fórmulas apresentadas no presente documento são construídas de acordo com as regras de valência química padrão conhecidas nas técnicas químicas.

[044] Quando os grupos substituintes forem especificados por suas fórmulas químicas convencionais, escritas da esquerda para a direita, os mesmos igualmente abrangem os substituintes quimicamente idênticos que poderiam resultar da escrita da estrutura da direita para a esquerda, por exemplo, -CH₂O- é equivalente a -OCH₂-.

[045] O termo “alquila”, individualmente ou como parte de outro substituinte, significa, exceto onde especificado em contrário, uma cadeia de carbono linear (ou seja, não ramificada) ou ramificada (ou carbono) ou uma combinação das mesmas, que pode ser completamente saturada, mono ou poli-insaturada e pode incluir radicais mono, di e multivalentes. A alquila pode incluir vários carbonos designados (por exemplo, C₁-C₁₀ significa um a dez carbonos). A alquila é uma cadeia não ciclizada. Exemplos de radicais hidrocarboneto saturado incluem, porém sem limitação, grupos como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, metila, homólogos e isômeros de, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e similares. Um grupo alquila insaturado é um que tem uma ou mais ligações duplas ou ligações triplas. Exemplos de grupos alquila insaturada incluem, porém sem limitação, vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila e os homólogos e isômeros superiores. Um alcóxi é uma alquila fixada ao restante da molécula através de um ligante de oxigênio (-O-). Uma porção alquila pode ser uma porção alquenila. Uma porção alquila pode ser uma porção alquinila. Uma porção alquila pode ser completamente saturada. Uma alquenila pode incluir mais de uma ligação dupla e/ou uma ou mais ligações triplas além de uma ou mais ligações duplas. Uma alquinila pode incluir mais de uma ligação tripla e/ou uma ou mais ligações duplas além de uma ou mais ligações triplas.

[046] O termo “alquíleno”, individualmente ou como parte de outro

substituinte, significa, exceto onde especificado em contrário, um radical divalente derivado de uma alquila, como exemplificado, porém sem limitação, -CH₂CH₂CH₂CH₂- . Tipicamente, um grupo alquila (ou alquíleno) terá de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos no presente documento. Uma “alquila inferior” ou “alquíleno inferior” é um grupo alquila ou alquíleno de cadeia mais curta, que tem geralmente oito ou menos átomos de carbono. O termo “alquenileno”, individualmente ou como parte de outro substituinte, significa, exceto onde especificado em contrário, um radical divalente derivado de um alceno.

[047] O termo “heteroalquila”, individualmente ou em combinação com outro termo, significa, exceto onde especificado em contrário, uma cadeia linear ou ramificada estável ou combinações das mesmas, incluindo pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um heteroátomo (por exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em O, N, P, Si e S e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem, opcionalmente, oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode, opcionalmente, ser quaternizado). O(s) heteroátomo(s) (por exemplo, O, N, P, S, B, As ou Si) podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquila ou na posição em que o grupo alquila é fixado ao restante da molécula. A heteroalquila é uma cadeia não ciclizada. Os exemplos incluem, sem limitação: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-S-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, e -CN. Até dois ou três heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, -CH₂-NH-OCH₃ e -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

[048] De modo similar, o termo “heteroalquíleno”, individualmente ou como parte de outro substituinte, significa, exceto onde especificado em contrário, um radical divalente derivado de heteroalquila, como exemplificado, porém sem limitação, CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- e -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- . Para grupos heteroalquíleno, os heteroátomos também podem ocupar cada ou ambas as terminações (por exemplo, alquíleno óxi, alquíleno dióxi, alquílenoamino, alquilenodiamino e similares). Adicionalmente, para grupos de ligação de alquíleno e heteroalquíleno, nenhuma orientação do grupo de ligação é implicado pela

direção em que a fórmula do grupo de ligação é escrita. Por exemplo, a fórmula -C(O)₂R'- representa tanto -C(O)₂R'- como -R'C(O)₂- . Conforme descrito acima, os grupos heteroalquila, como usado no presente documento, incluem aqueles grupos que são fixados ao restante da molécula através de um heteroátomo, como -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR' e/ou -SO₂R'. Quando a "heteroalquila" for citada, seguida de citações de grupos heteroalquila específicos, como -NR'R'' ou similares, será entendido que os termos heteroalquila e -NR'R'' não são redundantes ou mutuamente exclusivos. Em vez disto, os grupos heteroalquila específicos são citados para adicionar clareza. Desta forma, o termo "heteroalquila" não deve ser interpretado no presente documento como excluindo os grupos heteroalquila, como -NR'R'' ou similares.

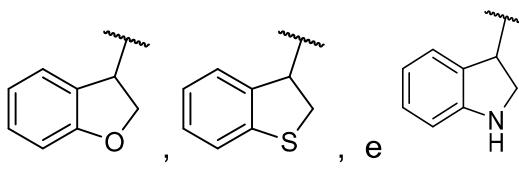
[049] Os termos "cicloalquila" e "heterocicloalquila", individualmente ou em combinação com outros termos, significam, exceto onde especificado em contrário, versões cíclicas de "alquila" e "heteroalquila", respectivamente. A cicloalquila e a heteroalquila não são aromáticas. Adicionalmente, para heterocicloalquila, um heteroátomo pode ocupar a posição em que o heterocírculo é fixado ao restante da molécula. Exemplos de cicloalquila incluem, porém sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, 1-cicloexenila, 3-cicloexila, cicloheptila e similares. Exemplos de heterocicloalquila incluem, porém sem limitação, 1-(1,2,5,6-tetraidropiridila), 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetraidrofuran-2-ila, tetraidrofuran-3-ila, tetraidrotien-2-ila, tetraidrotien-3-ila, 1-piperazinila, 2-piperazinila e similares. Um "cicloalquileno" e um "heterocicloalquileno", individualmente ou como parte de outro substituinte, significa um radical divalente derivado de uma cicloalquila e heterocicloalquila, respectivamente.

[050] Os termos "halo" ou "halogênio", individualmente ou como parte de outro substituinte, significam, exceto onde especificado em contrário, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, termos como "haloalquila" destinam-se a incluir monoaloalquila e polialoalquila. Por exemplo, o termo "halo(C₁-C₄)alquila" inclui, porém sem limitação, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e similares.

[051] O termo "acila" significa, exceto onde especificado em contrário, -

C(O)R quando R for uma alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[052] O termo “arila” significa, exceto onde especificado em contrário, um substituinte hidrocarboneto poli-insaturado, aromático, que pode ser um único anel ou múltiplos anéis (de preferência, de 1 a 3 anéis) que são fundidos (ou seja, uma arila de anel fundido) ou covalentemente ligados. Uma arila de anel fundido refere-se a múltiplos anéis fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos é um anel arila. Em algumas modalidades, a arila de anel fundido inclui dois ou mais anéis fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos é uma anel hidrocarboneto aromático e pelo menos um anel é um anel não aromático que compreende um



heteroátomo, por exemplo , , e , são, cada um, considerados arila conforme definido no presente documento. O termo “heteroarila” refere-se a grupos arila (ou anéis) que contêm pelo menos um heteroátomo como N, O ou S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de nitrogênio é/são opcionalmente quaternizado(s). Desta forma, o termo “heteroarila” inclui grupos heteroarila de anel fundido (ou seja, múltiplos anéis fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos é um anel heteroaromático),

por exemplo, , , , e , são considerados heteroarila. Um heteroarileno de anel 5,6-fundido refere-se a dois anéis fundidos, em que um anel tem 5 membros e o outro anel tem 6 membros e em que pelo menos um anel é um anel de heteroarila. De modo semelhante, um heteroarileno de anel 6,6-fundido refere-se a dois anéis fundidos, em que um anel tem 6 membros e o outro anel tem 6 membros e em que pelo menos um anel é um anel de heteroarila. E, um heteroarileno de anel 6,5-fundido refere-se a dois anéis fundidos, em que um anel tem 6 membros e o outro anel tem 5 membros e em que pelo menos um anel é um anel de heteroarila. Um grupo heteroarila pode ser fixado

ao restante da molécula através de um carbono ou heteroátomo. Exemplos não limitadores de grupos arila e heteroarila incluem fenila, naftila, pirrolila, pirazolila, piridazinila, triazinila, pirimidinila, imidazolila, pirazinila, purinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, furila, tienila, piridila, pirimidila, benzotiazolila, benzoxazoil benzimidazolila, benzofuran, isobenzofuranila, indolila, isoindolila, benzotiofenila, isoquinolila, quinoxalinila, quinolila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenil-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila e 6-quinolila. Os substituintes para cada um dos sistemas de anel de arila e heteroarila observados acima são selecionados a partir do grupo de substituintes aceitáveis descritos a seguir. Um “arileno” e um “heteroarileno”, individualmente ou como parte de outro substituinte, significam um radical divalente derivado de uma arila e heteroarila, respectivamente. Um substituinte de grupo heteroarila pode ser -O- ligado a um nitrogênio de heteroátomo de anel.

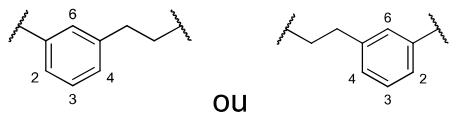
[053] Os anéis espirocíclicos são dois ou mais anéis em que os anéis adjacentes são fixados através de um único átomo. Os anéis individuais dentro dos anéis espirocíclicos podem ser idênticos ou diferentes. Os anéis individuais nos anéis espirocíclicos podem ser substituídos ou não substituídos e podem ter substituintes diferentes de outros anéis individuais dentro de um conjunto de anéis espirocíclicos. Os possíveis substituintes para anéis individuais dentro dos anéis espirocíclicos são os possíveis substituintes para o mesmo anel quando não fazem parte dos anéis espirocíclicos (por exemplo, substituintes para anéis de cicloalquila ou heterocicloalquila). Os anéis espirocíclicos podem ser cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heterocicloalquíleno substituído ou não substituído e anéis individuais dentro de um grupo de anéis espirocíclicos podem ser qualquer um da lista anterior, incluindo tendo todos os anéis de um tipo (por exemplo, todos os anéis são heterocicloalquíleno substituído em que cada anel pode ser heterocicloalquíleno substituído igual ou diferente). Quando se refere a

um sistema de anéis espirocíclicos, anéis espirocíclicos heterocíclicos significam anéis espirocíclicos em que pelo menos um anel é um anel heterocíclico e em que cada anel pode ser um anel diferente. Quando se refere a um sistema de anéis espirocíclicos, anéis espirocíclicos substituídos significam que pelo menos um anel é substituído e cada substituinte pode, opcionalmente, ser diferente.

[054] O símbolo “ ” denota o ponto de ligação de uma porção química ao restante de uma molécula ou fórmula química.

[055] O termo “oxo” como usado no presente documento, significa um oxigênio que é duplamente ligado a um átomo de carbono.

[056] O termo “alquilarileno” como uma porção arileno covalentemente ligada a uma porção alquíleno (também chamado no presente documento de um ligante d alquíleno). Nas modalidades, o grupo alquil arileno tem a fórmula:



[057] Uma porção alquilarileno pode ser substituída (por exemplo, por um grupo substituinte) na porção alquíleno ou o ligante arileno (por exemplo, nos carbonos 2, 3, 4 ou 6) com halogênio, oxo, -N₃, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -CHO, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂CH₃, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, C₁-C₅ alquila substituída ou não substituída ou heteroalquila de 2 a 5 membros não substituída). Nas modalidades, o alquilarileno é não substituído.

[058] Cada um dos termos acima (por exemplo, “alquila”, “heteroalquila”, “arila” e “heteroarila”) inclui formas substituídas e não substituídas do radical indicado. Os substituintes preferidos para cada tipo de radical são fornecidos abaixo.

[059] Os substituintes para os radicais alquila e heteroalquila (incluindo estes grupos frequentemente chamados de alquíleno, alquenila, heteroalquíleno, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila e heterocicloalquenila) podem ser um ou mais dentre uma variedade de grupos selecionados a partir de, porém sem limitação, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogênio, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-

$C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR'''R'''$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)-OR''$, $-NR'OR''$, num número que varia de zero a $(2m'+1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono em tal radical. Cada R , R' , R'' , R''' e R'''' refere-se independentemente, de preferência, a hidrogênio, halogênio, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída (por exemplo, arila substituída por 1 a 3 halogênios), heteroarila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída, alcóxi, ou grupos tioalcóxi ou arilalquila. Quando um composto descrito no presente documento incluir mais de um grupo R , por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado a partir de cada grupo R' , R'' , R''' e R'''' quando mais de um destes grupos estiver presente. Quando R' e R'' forem ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, os mesmos podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, $-NR'R''$ inclui, porém sem limitação, 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. A partir da discussão de substituintes acima, o versado na técnica compreenderá que o termo “alquila” destina-se a incluir grupos que incluem átomos de carbono ligados a grupos exceto grupos de hidrogênio, como haloalquila (por exemplo, $-CF_3$ e $-CH_2CF_3$) e acila (por exemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2CH_3$ e similares).

[060] Similar aos substituintes descritos para o radical alquila, os substituintes dos grupos arila e heteroarila são variados e são selecionados a partir de, por exemplo: $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -halogênio, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$, $-NR-C(NR'R')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR'''R'''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C₁-C₄)alcóxi e fluoro(C₁-C₄)alquila, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)-OR''$, $-NR'OR''$, num número que varia de zero ao número total de valências abertas no sistema de anel aromático; e em que R' , R'' , R''' , e R'''' são, de preferência, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não

substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída. Quando um composto descrito no presente documento incluir mais de um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado a partir de cada grupo R', R'', R''' e R'''' quando mais de um destes grupos estiver presente.

[061] Os substituintes de anéis (por exemplo, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquíleno, heterocicloalquíleno, arileno ou heteroarileno) podem ser revelados como substituintes no anel em vez de um átomo específico de um anel (comumente denominado um substituinte flutuante). Nesse caso, o substituinte pode ser ligado a qualquer um dos átomos no anel (obedecendo às regras da valência química) e no caso de anéis fundidos ou anéis espirocíclicos, um substituinte representado como associado a um membro dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos (um substituinte flutuante num único anel), pode ser um substituinte em qualquer um dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos (um substituinte flutuante em múltiplos anéis). Quando um substituinte for ligado a um anel, porém não a um átomo específico (um substituinte flutuante), e um subscrito para o substituinte é um número inteiro maior que um, os múltiplos substituintes podem estar no mesmo átomo, mesmo anel, átomos diferentes, diferentes anéis fundidos, anéis espirocíclicos diferentes e cada substituinte pode, opcionalmente, ser diferente. Quando um ponto de ligação de um anel ao restante de uma molécula não for limitado a um único átomo (um substituinte flutuante), o ponto de ligação pode ser qualquer átomo do anel e no caso de um anel fundido ou anel espirocíclico, qualquer átomo de qualquer um dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos obedecendo às regras de valência química. Quando um anel, anéis fundidos ou anéis espirocíclicos contiverem um ou mais heteroátomos do anel e o anel, anéis fundidos ou anéis espirocíclicos são mostrados com mais um substituinte flutuante (incluindo, porém sem limitação, pontos de ligação ao restante da molécula), os substituintes flutuantes podem estar ligados aos heteroátomos. Quando os heteroátomos do anel forem mostrados ligados a um ou mais hidrogênios (por exemplo, um nitrogênio do anel com duas ligações aos átomos do anel e uma terceira ligação a um hidrogênio) na estrutura ou fórmula com o substituinte flutuante, quando o heteroátkomo for ligado ao flutuante substituinte,

será entendido que o substituinte substitui o hidrogênio, obedecendo às regras de valência química.

[062] Dois ou mais substituintes podem, opcionalmente, ser unidos para formar grupos arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Tais denominados substituintes formadores de anel são tipicamente, embora não necessariamente, encontrados ligados a uma estrutura de base cíclica. Numa modalidade, os substituintes formadores de anel são ligados a membros adjacentes da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a membros adjacentes de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura de anel fundido. Em outra modalidade, os substituintes formadores de anel são ligados a um único membro da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a um único membro de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura espirocíclica. Em ainda outra modalidade, os substituintes formadores de anel são ligados a membros não adjacentes da estrutura de base.

[063] Error! Unknown switch argument. Dois substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem, opcionalmente, formar um anel da fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, em que T e U são, independentemente, $-NR-$, $-O-$, $-CRR'$, ou uma ligação simples e q é um número inteiro de 0 a 3. Alternativamente, dois substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem, opcionalmente, ser substituídos por um substituinte da fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, em que A e B são, independentemente, $-CRR'$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$, ou uma ligação simples e r é um número inteiro de 1 a 4. Uma das únicas ligações do novo anel assim formado pode, opcionalmente, ser substituída por uma ligação dupla. Alternativamente, dois substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem, opcionalmente, ser substituídos por um substituinte da fórmula $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$, quando s e d forem, independentemente, números inteiros de 0 a 3 e X' é $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-S(O)_2NR'$. Os substituintes de R, R', R'', e R''' são, de preferência, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída.

[064] Como usado no presente documento, os termos “heteroátomo” ou “heteroátomo de anel” destinam-se a incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S), fósforo (P), Boro (B) e silício (Si).

[065] Um “grupo substituinte”, como usado no presente documento, significa um grupo selecionado a partir das seguintes porções:

(A) oxo,
 halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br,
 -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂N
 H₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -
 NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCl₃, -OCF₃, -OCBr₃,
 -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I,
 alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂),
 heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a
 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros),
 cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆),
 heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros,
 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila não
 substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída
 (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros),
 e

(B) alquila (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂),
 heteroalquila (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a
 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila (por
 exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila (por exemplo, 3
 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou
 5 a 6 membros), arila (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila (por
 exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros),
 substituída por pelo menos um substituinte selecionado a partir de:

(i) oxo,
 halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br,
 -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂N
 H₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -

NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros), e

(ii) alquila (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros), substituída por pelo menos um substituinte selecionado a partir de:

(a) oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída

(por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros), e

(b) alquila (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros), substituída por pelo menos um substituinte selecionado a partir de: oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[066] Um “substituinte de tamanho limitado” ou “grupo substituinte de tamanho limitado”, como usado no presente documento, significa um grupo selecionado a partir de todos os substituintes descritos acima para um “grupo substituinte”, em que cada alquila substituída ou não substituída é uma C₁-C₂₀ alquila substituída ou não substituída, cada heteroalquila substituída ou não substituída é uma heteroalquila de 2 a 20 membros substituída ou não substituída, cada cicloalquila substituída ou não substituída é uma C₃-C₈ substituída ou não substituída, cada heterocicloalquila substituída ou não substituída é uma heterocicloalquila de 3 a 8 membros substituída ou não substituída, cada arila

substituída ou não substituída é uma C₆-C₁₀ arila substituída ou não substituída e cada heteroarila substituída ou não substituída é uma heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não substituída.

[067] Um “substituinte inferior” ou “grupo substituinte inferior”, como usado no presente documento, significa um grupo selecionado a partir de todos os substituintes descritos acima para um “grupo substituinte”, em que cada alquila substituída ou não substituída é uma C₁-C₈ alquila substituída ou não substituída , cada heteroalquila substituída ou não substituída é uma heteroalquila de 2 a 8 membros substituída ou não substituída , cada cicloalquila substituída ou não substituída é uma C₃-C₇ substituída ou não substituída , cada heterocicloalquila substituída ou não substituída é uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros substituída ou não substituída , cada arila substituída ou não substituída é uma C₆-C₁₀ arila substituída ou não substituída e cada heteroarila substituída ou não substituída é uma heteroarila de 5 a 9 membros substituída ou não substituída.

[068] Em algumas modalidades, cada grupo substituído descrito nos compostos no presente documento é substituído por pelo menos um grupo substituinte. Mais especificamente, em algumas modalidades, cada alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquíleno substituído, cicloalquíleno substituído, heterocicloalquíleno substituído, aríleno substituído e/ou heteroaríleno substituído descrito nos compostos no presente documento é substituído por pelo menos um grupo substituinte. Em outras modalidades, pelo menos um ou todos estes grupos são substituídos por pelo menos um grupo substituinte de tamanho limitado. Em outras modalidades, pelo menos um ou todos estes grupos são substituídos por pelo menos um grupo substituinte inferior.

[069] Em outras modalidades dos compostos no presente documento, cada alquila substituída ou não substituída pode ser uma C₁-C₂₀ alquila substituída ou não substituída, cada heteroalquila substituída ou não substituída é uma heteroalquila de 2 a 20 membros substituída ou não substituída , cada cicloalquila substituída ou não substituída é uma cicloalquila C₃-C₈ substituída ou não substituída , cada heterocicloalquila substituída ou não substituída é uma

heterocicloalquila de 3 a 8 membros substituída ou não substituída , cada arila substituída ou não substituída é uma C₆-C₁₀ arila substituída ou não substituída e/ou cada heteroarila substituída ou não substituída é uma heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades dos compostos no presente documento, cada alquíleno substituído ou não substituído é um C₁-C₂₀ alquíleno substituído ou não substituído , cada heteroalquíleno substituído ou não substituído é um heteroalquíleno de 2 a 20 membros substituído ou não substituído , cada cicloalquíleno substituído ou não substituído é um C₃-C₈ cicloalquíleno substituído ou não substituído , cada heterocicloalquíleno substituído ou não substituído é um heterocicloalquíleno de 3 a 8 membros substituído ou não substituído, cada arileno substituído ou não substituído é um C₆-C₁₀ arileno substituído ou não substituído e/ou cada heteroarileno substituído ou não substituído é um heteroarileno de 5 a 10 membros substituído ou não substituído.

[070] Em algumas modalidades, cada alquila substituída ou não substituída é uma C₁-C₈ alquila substituída ou não substituída, cada heteroalquila substituída ou não substituída é uma heteroalquila de 2 a 8 membros substituída ou não substituída , cada cicloalquila substituída ou não substituída é uma cicloalquila C₃-C₇ substituída ou não substituída , cada heterocicloalquila substituída ou não substituída é uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros substituída ou não substituída , cada arila substituída ou não substituída é uma C₆-C₁₀ arila substituída ou não substituída e/ou cada heteroarila substituída ou não substituída é uma heteroarila de 5 a 9 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, cada alquíleno substituído ou não substituído é um C₁-C₈ alquíleno substituído ou não substituído , cada heteroalquíleno substituído ou não substituído é um heteroalquíleno de 2 a 8 membros substituído ou não substituído , cada cicloalquíleno substituído ou não substituído é um C₃-C₇ cicloalquíleno substituído ou não substituído , cada heterocicloalquíleno substituído ou não substituído é um heterocicloalquíleno de 3 a 7 membros substituído ou não substituído, cada arileno substituído ou não substituído é um C₆-C₁₀ arileno substituído ou não substituído e/ou cada heteroarileno substituído ou não substituído é um heteroarileno de 5 a 9 membros substituído ou não substituído.. Em algumas modalidades, o composto é uma espécie química apresentada na seção de Exemplos, figuras ou tabelas

abaixo.

[071] Nas modalidades, uma porção substituída ou não substituída (por exemplo, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alquíleno substituída ou não substituída, heteroalquileno substituída ou não substituída, cicloalquileno substituída ou não substituída, heterocicloalquileno substituída ou não substituída, arileno substituído ou não substituído e/ou heteroarileno substituído ou não substituído) é não substituída (por exemplo, é uma alquila não substituída, heteroalquila não substituída, cicloalquila não substituída, heterocicloalquila não substituída, arila não substituída, heteroarila não substituída, alquíleno não substituído, heteroalquileno não substituído, cicloalquileno não substituído, heterocicloalquileno não substituído, arileno não substituído e/ou heteroarileno não substituído, respectivamente). Nas modalidades, uma porção substituída ou não substituída (por exemplo, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alquíleno substituída ou não substituída, heteroalquileno substituída ou não substituída, cicloalquileno substituída ou não substituída, heterocicloalquileno substituída ou não substituída, arileno substituído ou não substituído e/ou heteroarileno substituído ou não substituído) é substituída (por exemplo, é uma alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído, respectivamente).

[072] Nas modalidades, uma porção substituída (por exemplo, alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído) é substituída por pelo

menos um grupo substituinte, em que se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes, cada grupo substituinte pode, opcionalmente, ser diferente. Nas modalidades, se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes, cada grupo substituinte é diferente.

[073] Nas modalidades, uma porção substituída (por exemplo, alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído) é substituída por pelo menos um grupo substituinte de tamanho limitado, em que se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes de tamanho limitado, cada grupo substituinte de tamanho limitado pode, opcionalmente, ser diferente. Nas modalidades, se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes de tamanho limitado, cada grupo substituinte de tamanho limitado é diferente.

[074] Nas modalidades, uma porção substituída (por exemplo, alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído) é substituída por pelo menos um grupo substituinte inferior, em que se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes inferiores, cada grupo substituinte inferior pode, opcionalmente, ser diferente. Nas modalidades, se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos substituintes inferiores, cada grupo substituinte inferior é diferente.

[075] Nas modalidades, uma porção substituída (por exemplo, alquila substituída, heteroalquila substituída, cicloalquila substituída, heterocicloalquila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, alquíleno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído) é substituída por pelo menos um grupo substituinte, grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo

substituinte inferior, em que se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos selecionados a partir de grupos substituintes, grupos substituintes de tamanho limitado e grupos substituintes inferiores, cada grupo substituinte, grupo substituinte de tamanho limitado e/ou grupo substituinte inferior pode, opcionalmente, ser diferente. Nas modalidades, se a porção substituída for substituída por uma pluralidade de grupos selecionados a partir de grupos substituintes, grupos substituintes de tamanho limitado e grupos substituintes inferiores; cada grupo substituinte, grupo substituinte de tamanho limitado e/ou grupo substituinte inferior é diferente.

[076] Determinados compostos da presente invenção têm átomos de carbono assimétricos (centros ópticos ou quirais) ou ligações duplas; os enantiômeros, racematos, diastereômeros, tautômeros, isômeros geométricos, formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)-ou (S)- ou, como (D)- ou (L)- para aminoácidos e isômeros individuais são abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção não incluem aqueles que são conhecidos na técnica por serem muito instáveis para sintetizar e/ou isolar. A presente invenção destina-se a incluir compostos em formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros (R) e (S) ou (D) e (L) opticamente ativos podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Quando os compostos revelados no presente documento contêm ligações olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e exceto onde especificado em contrário, pretende-se que os compostos incluam isômeros geométricos E e Z.

[077] Como usado no presente documento, o termo “isômeros” refere-se a compostos que têm o mesmo número e tipo de átomos e, consequentemente, o mesmo peso molecular, porém diferindo em relação à disposição estrutural ou configuração dos átomos.

[078] O termo “tautômero”, conforme usado no presente documento, se refere a um dentre dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e que estão prontamente convertidos de uma forma isomérica para outra.

[079] Será evidente para o versado na técnica que determinados compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, estando todas

estas formas tautoméricas dos compostos dentro do escopo da invenção.

[080] Salvo declarado de outro modo, as estruturas retratadas no presente documento também se destinam a incluir todas as formas estereoquímicas da estrutura; isto é, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, isômeros estereoquímicos simples, bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção.

[081] Salvo declarado de outro modo, as estruturas retratadas no presente documento também se destinam a incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que têm as presentes estruturas exceto pela substituição de um hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por carbono enriquecido com ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo desta invenção.

[082] Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos num ou mais átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiomarcados com isótopos radioativos, como, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam radioativos ou não, são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

[083] Deve ser observado que, ao longo do pedido, alternativas são escritas nos grupos Markush, por exemplo, cada posição de aminoácido que contém mais de um aminoácido possível. É especificamente contemplado que cada membro do grupo Markush deve ser considerado separadamente, compreendendo assim outra modalidade e o grupo Markush não deve ser lido como uma única unidade.

[084] “Analógico” ou “analógico” é usado de acordo com seu significado comum em Química e Biologia e refere-se a um composto químico estruturalmente similar a outro composto (ou seja, o denominado composto de “referência”), porém difere em composição, por exemplo, na substituição de um átomo por um átomo de um elemento diferente, ou na presença de um grupo funcional específico, ou na substituição de um grupo funcional por outro grupo funcional, ou na estereoquímica absoluta de um ou mais centros quirais do composto de referência. Consequentemente, um análogo é um composto que é similar ou comparável em função e aparência, porém não em estrutura ou origem a um composto de

referência.

[085] Os termos “um” ou “uma”, como usado no presente documento significa um ou mais. Além disto, a frase “substituído por um[a]”, como usado no presente documento, significa que o grupo especificado pode ser substituído por um ou mais dentre qualquer um ou todos os substituintes nomeados. Por exemplo, quando um grupo, como um grupo alquila ou heteroarila, for “substituído por uma C₁-C₂₀ alquila não substituída, ou heteroalquila de 2 a 20 membros não substituída, como usado no presente documento, significa que “o grupo pode conter uma ou mais C₁-C₂₀ alquinas não substituídas e/ou uma ou mais heteroalquinas de 2 a 20 membros não substituídas.

[086] Ademais, quando uma porção química for substituída por um substituinte R, o grupo pode ser referido como “R-substituído”. Quando uma porção química for R-substituída, a porção química é substituída por pelo menos um substituinte R e cada substituinte R é, opcionalmente, diferente. Quando um grupo R específico estiver presente na descrição de um gênero químico (como a Fórmula (I)), um símbolo alfabético romano ou número adicional pode ser usado para distinguir cada aparência deste grupo R específico. Por exemplo, quando múltiplos substituintes de R¹ estiverem presentes, cada substituinte de R¹ pode ser distinguido como R^{1,1} R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4}, etc., em que cada R^{1,1} R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4}, etc. é definido dentro do escopo da definição de R¹ e opcionalmente diferente.

[087] Uma “porção detectável”, como usado no presente documento, refere-se a uma porção que pode ser covalente ou não covalentemente ligada a um composto ou biomolécula que pode ser detectado, por exemplo, usando técnicas conhecidas. Nas modalidades, a porção detectável é covalentemente ligada. A porção detectável pode proporcionar o imageamento do composto ou biomolécula ligada. A porção detectável pode indicar o contato entre dois compostos. Porções detectáveis exemplificadoras são fluoróforos, anticorpos, corantes reativos, porções radiomarcadas, agentes de contraste magnéticos e pontos quânticos. Fluoróforos exemplificadores incluem fluoresceína, rodamina, GFP, cumarina, FITC, flúor Alexa, Cy3, Cy5, BODIPY e corantes de cianina. Radionuclídeos exemplificadores incluem Flúor-18, Gálio-68 e Cobre-64. Agentes de contraste magnéticos exemplificadores incluem gadolínio, óxido de ferro e platina de ferro e

manganês.

[088] A descrição de compostos da presente invenção é limitada por princípios de ligação química conhecidos pelos versados na técnica. Consequentemente, quando um grupo puder ser substituído por um ou mais dentre vários substituintes, estas substituições são selecionadas com a finalidade de estar em conformidade com os princípios de ligação química e para gerar compostos que não são inherentemente instáveis e/ou seriam conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica como provável de ser instável sob condições ambientais, como condições aquosas, neutras e várias condições fisiológicas conhecidas. Por exemplo, uma heterocicloalquila ou heteroarila é fixada ao restante da molécula por meio de um heteroátomo de anel em conformidade com os princípios de ligação química conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica, evitando, assim, compostos inherentemente instáveis.

[089] O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” destina-se a incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos no presente documento. Quando os compostos da presente invenção contiverem funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser obtidos colocando a forma neutra de tais compostos em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, tanto num solvente puro como inerte adequado. Os exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico, ou sal de magnésio ou um sal semelhante. Quando os compostos da presente invenção contiverem funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de ácido podem ser obtidos colocando a forma neutra de tais compostos em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, tanto num solvente puro como inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, monoidrogenocarbônico, fosfórico, monoidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monoidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico,

succínico, subárico, fumárico, lático, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico , cítrico, tartárico, oxálico, metanossulfônico e similares. Também estão incluídos sais de aminoácidos como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como ácidos glucurônico ou galactunórico e similares (*consultar, por exemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1 a 19*). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

[090] Desta forma, os compostos da presente invenção podem existir como sais, como com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui tais sais. Exemplos não limitadores de tais sais incluem cloridratos, bromidratos, fosfatos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, propionatos, tartaratos (por exemplo, (+) - tartaratos, (-) - tartaratos ou misturas dos mesmos incluindo misturas racêmicas), succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos, como ácido glutâmico e sais de amônio quaternário (por exemplo, iodeto de metila, iodeto de etila e similares). Estes sais podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados na técnica.

[091] As formas neutras dos compostos são, de preferência, regeneradas colocando o sal em contato com uma base ou ácido e isolando o composto original de maneira convencional. A forma original do composto pode diferir das várias formas de sal em determinadas propriedades físicas, como solubilidade em solventes polares.

[092] Além de formas de sal, a presente invenção fornece compostos, que estão numa forma de pró-fármaco. Os pró-fármacos dos compostos descritos no presente documento são aqueles compostos que são prontamente submetidos a alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Os pró-fármacos dos compostos descritos no presente documento podem ser convertidos *in vivo* após a administração. Adicionalmente, os pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos num ambiente *ex vivo*, como, por exemplo, quando colocado em contato com uma enzima ou reagente químico adequado.

[093] Determinados compostos da presente invenção podem existir em

formas não solvatadas bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes a formas não solvatadas e são abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Determinados compostos da presente invenção podem estar em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes aos usos contemplados pela presente invenção e devem estar dentro do escopo da presente invenção.

[094] Os termos “polipeptídeo”, “peptídeo” e “proteína” são usados de forma intercambiável no presente documento para referir-se a um polímero de resíduos de aminoácidos, em que o polímero pode, opcionalmente, ser conjugado a uma porção que não consiste em aminoácidos. Os termos se aplicam a polímeros de aminoácido em que um ou mais resíduos de aminoácidos consistem num mimético químico artificial de um aminoácido de ocorrência natural correspondente, bem como polímeros de aminoácidos de ocorrência natural e de um polímero de aminoácidos de ocorrência não natural.

[095] Um polipeptídeo, ou uma célula é “recombinante” quando for artificial ou manipulada, ou derivada de ou contiver uma proteína ou ácido nucleico artificial ou manipulado (por exemplo, tipo não natural ou não selvagem). Por exemplo, um polinucleotídeo que é inserido num vetor ou em qualquer outro local heterólogo, por exemplo, num genoma de um organismo recombinante, de modo que não esteja associado a sequências de nucleotídeos que normalmente flanqueiam o polinucleotídeo como é encontrado na natureza é um polinucleotídeo recombinante. Uma proteína expressa *in vitro* ou *in vivo* a partir de um polinucleotídeo recombinante é um exemplo de um polipeptídeo recombinante. De modo semelhante, uma sequência polinucleotídica que não aparece na natureza, por exemplo, uma variante de um gene de ocorrência natural, é recombinante.

[096] “Coadministrar” significa que uma composição descrita no presente documento é administrada ao mesmo tempo, pouco antes ou imediatamente após a administração de uma ou mais terapias adicionais. Os compostos da invenção podem ser administrados individualmente ou podem ser coadministrados ao paciente. A coadministração destina-se a incluir administração simultânea ou sequencial dos compostos individualmente ou em combinação (mais de um composto). Desta forma, as preparações também podem ser combinadas, quando

desejado, com outras substâncias ativas (por exemplo, para reduzir a degradação metabólica). As composições da presente invenção podem ser transdermicamente aplicadas, por uma via tópica ou formuladas como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, pomadas, pastas, gelatinas, tintas, pós e aerossóis.

[097] Uma “célula” como usado no presente documento, refere-se a uma célula realizando a função metabólica ou outra função suficiente para preservar ou replicar seu DNA genômico. Uma célula pode ser identificada por métodos conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, a presença de uma membrana intacta, coloração por um corante específico, capacidade de produzir progênie ou, no caso de um gameta, capacidade de combinar-se com um segundo gameta para produzir uma descendência viável. As células podem incluir células procarióticas e eucarióticas. As células procarióticas incluem, porém sem limitação, bactérias. As células eucarióticas incluem, porém sem limitação, células de levedura e células derivadas de plantas e animais, por exemplo, células de mamíferos, insetos (por exemplo, *Spodoptera*) e humanas. As células podem ser úteis quando são naturalmente não aderentes ou foram tratadas para não aderir às superfícies, por exemplo, por tripsinização.

[098] Os termos “trata” ou “tratamento” refere-se a qualquer indício de sucesso no tratamento ou melhoria de uma lesão, doença, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, como redução; remissão; diminuição de sintomas ou tornar a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente; desaceleração da taxa de degeneração ou declínio; tornar o ponto final da degeneração menos debilitante; melhorar o bem-estar físico ou mental de um paciente. O tratamento ou melhora dos sintomas pode ser baseado em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, exames neuropsiquiátricos e/ou uma avaliação psiquiátrica. Por exemplo, determinados métodos apresentados no presente documento tratam câncer com sucesso reduzindo a incidência de câncer ou causando a remissão de câncer. Em algumas modalidades das composições ou métodos descritos no presente documento, tratar o câncer inclui desacelerar a taxa de crescimento ou disseminação das células cancerígenas, reduzir a metástase ou reduzir o crescimento de tumores

metastáticos. O termo “tratar” e conjugações do mesmo, incluem a prevenção de uma lesão, patologia, condição ou doença. Nas modalidades, “tratamento” não inclui prevenção.

[099] Uma “quantidade eficaz” é uma quantidade suficiente para um composto atingir um objetivo estabelecido em relação à ausência do composto (por exemplo, atingir o efeito para o qual é administrado, tratar uma doença, reduzir a atividade enzimática, aumentar a atividade enzimática, reduzir a via de sinalização, reduzir um ou mais sintomas de uma doença ou condição (por exemplo, reduzir a via de sinalização estimulada pelo K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), reduzir a atividade da via de sinalização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), reduzir a atividade da via de sinalização de K-Ras4A, reduzir a atividade da via de sinalização de K-Ras4B, reduzir a atividade da via de sinalização de uma K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), inibir a ligação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) a SOS, inibir a ligação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) a um GEF, reduzir a localização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) numa membrana, reduzir a fenilação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), inibir a localização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) numa membrana). Um exemplo de uma “quantidade eficaz” é uma quantidade suficiente para contribuir para o tratamento, prevenção ou redução de um sintoma ou sintomas de uma doença, que também poderia ser chamada de “quantidade terapeuticamente eficaz”. Uma “redução” de um sintoma ou sintomas (e equivalentes gramaticais desta frase) significa diminuição da gravidade ou frequência do(s) sintoma(s) ou eliminação do(s) sintoma(s). Uma “quantidade profilaticamente eficaz” de um fármaco é uma quantidade de um fármaco que, quando administrado a um indivíduo, terá o efeito profilático pretendido, por exemplo, impedindo ou atrasando o início (ou recorrência) de uma lesão, doença, patologia ou reduzindo a probabilidade do início (ou recorrência) de uma lesão, doença, patologia ou condição ou seus sintomas. O efeito profilático total não ocorre necessariamente pela administração de uma dose e pode ocorrer apenas após a administração de uma série de doses. Desta forma,

uma quantidade profilaticamente eficaz pode ser administrada numa ou mais administrações. Uma “quantidade decrescente de atividade”, como usado no presente documento, refere-se a uma quantidade de antagonista necessária para diminuir a atividade de uma enzima em relação à ausência do antagonista. Uma “quantidade supressora de função”, como usado no presente documento, refere-se à quantidade de antagonista necessária para interromper a função de uma enzima ou proteína em relação à ausência do antagonista (por exemplo, interromper a interação proteína-proteína entre K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e uma proteína de ligação à via de sinalização, como PI3K, interromper a interação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e GEF, interromper a interação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e SOS, interromper a interação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) com Raf, interromper a localização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) numa membrana, interromper a prenilação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)). As quantidades exatas dependerão do propósito do tratamento e serão verificáveis pelo versado na técnica usando técnicas conhecidas (*consultar, por exemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); *Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); *Pickar, Dosage Calculations* (1999); e *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20a Edição, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0100] “Controle” ou “experimento de controle” é usado de acordo com seu significado comum e refere-se a um experimento em que os indivíduos ou reagentes do experimento são tratados como num experimento paralelo, exceto pela omissão de um procedimento, reagente ou variável do experimento. Em alguns casos, o controle é usado como um padrão de comparação na avaliação de efeitos experimentais. Em algumas modalidades, um controle é a medição da atividade (por exemplo, via de sinalização) de uma proteína (por exemplo, K-Ras, K-Ras mutante, K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G13C, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S) na ausência de um composto conforme descrito no presente documento (incluindo modalidades, exemplos, figuras ou Tabelas).

[0101] “Colocar em contato” é usado de acordo com seu significado comum

e refere-se ao processo de permitir que pelo menos duas espécies distintas (por exemplo, compostos químicos, incluindo células biomoléculas) se tornem suficientemente próximas para reagir, interagir ou tocar fisicamente. Deve ser entendido; no entanto, que o produto de reação resultante pode ser produzido diretamente a partir de uma reação entre os reagentes adicionados ou a partir de um intermediário de um ou mais dos reagentes adicionados que podem ser produzidos na mistura de reação.

[0102] O termo “colocar em contato” pode incluir permitir que duas espécies reajam, interajam ou se toquem fisicamente, em que as duas espécies podem ser um composto conforme descrito no presente documento e uma proteína ou enzima (por exemplo, K-Ras, K-Ras4A, K-Ras4B, K-Ras mutante, K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S). Em algumas modalidades, a proteína pode ser K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a proteína pode ser uma K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S). Em algumas modalidades, a proteína pode ser K-Ras4A. Em algumas modalidades, a proteína pode ser K-Ras4B. Em algumas modalidades, colocar em contato inclui permitir que um composto descrito no presente documento interaja com uma proteína ou enzima envolvida numa via de sinalização.

[0103] Conforme definido no presente documento, o termo “inibição”, “inibir”, “inibe” e similares em referência a uma interação proteína-inibidor significa afetar negativamente (por exemplo, diminuir) a atividade ou função da proteína (por exemplo, diminuir a via de sinalização estimulada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S), troca de nucleotídeos, ligação de proteína efetora, ativação de proteína efetora, ligação ao fator de troca de guanina (GEF), ligação a SOS, troca de nucleotídeos facilitada por GEF, liberação de fosfato, liberação de nucleotídeos, ligação a nucleotídeos, localização de membrana, prenilação da proteína) em relação à atividade ou função da proteína na ausência do inibidor. Em algumas modalidades, inibição refere-se à redução de uma doença ou sintomas de doença. Em algumas modalidades,

inibição refere-se a uma redução na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização (por exemplo, redução de uma via que envolve K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S), redução de uma via que envolve K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S)). Desta forma, inibição inclui, pelo menos em parte, bloquear parcial ou totalmente estimulação, diminuição, prevenção ou atraso da ativação, inativação, dessensibilização ou infrarregulação da via de sinalização ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína (por exemplo K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S). Em algumas modalidades, inibição refere-se à inibição de interações de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G13D, K-Ras G12V, K-Ras G12S) com parceiros de ligação à via de sinalização (por exemplo PI3K, SOS, Raf). Em algumas modalidades, inibição refere-se à inibição de interações de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) com um GEF (por exemplo, SOS). Em algumas modalidades, inibição refere-se à inibição de prenilação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, inibição refere-se à inibição de localização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, inibição refere-se à inibição de localização de membrana de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana).

[0104] O termo “modulador” refere-se a uma composição que aumenta ou diminui o nível de uma molécula alvo ou a função (por exemplo, ligação à proteína efetora, ativação de proteína efetora, ligação ao fator de troca de guanina (GEF), ligação a SOS, prenilação, localização) de uma molécula alvo ou a localização subcelular em estado físico (por exemplo K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), processamento pós-traducional de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), modificações pós-tradicionais de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (prenilação)) do alvo da molécula (por exemplo, um alvo pode ser K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A

humana e/ou K-Ras 4B humana) e a função pode ser hidrolisar GTP ou ativar uma via de sinalização que é ativada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), interação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) com parceiros de ligação à proteína (por exemplo PI3K, SOS, Raf)) em relação à ausência da composição. Em algumas modalidades, um modulador de K-Ras de doença (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é um composto que reduz a gravidade de um ou mais sintomas de uma doença associados à K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, câncer, câncer metastático) em relação à ausência do composto. Um modulador de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é um composto que aumenta ou diminui a atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do composto. Um modulador de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é um composto que aumenta ou diminui a atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do modulador (por exemplo, um composto descrito no presente documento). Um modulador de K-Ras G12C, modulador de K-Ras G12D, modulador de K-Ras G13D, modulador de K-Ras G12V, modulador de K-Ras G12S ou modulador de K-Ras G13D é um composto que aumenta ou diminui a atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função daquele K-Ras mutante específico (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível daquele K-Ras mutante específico (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do composto. Um inibidor de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é um composto que diminui a atividade ou função ou nível de

atividade ou nível de função de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do composto. Um inibidor de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é um composto que diminui a atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível de K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do composto. Um inibidor de K-Ras G12C, inibidor de K-Ras G12D, inibidor de K-Ras G13D, inibidor de K-Ras G12V, inibidor de K-Ras G12S ou inibidor de K-Ras G13D é um composto que diminui a atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função daquele K-Ras mutante específico (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível daquele K-Ras mutante específico (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou nível daquele K-Ras mutante específico (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) num estado físico específico em relação à ausência do composto.

[0105] O termo “modular” é usado de acordo com seu significado comum e refere-se à ação de alterar ou variar uma ou mais propriedades. “Modulação” refere-se ao processo de alterar ou variar uma ou mais propriedades. Por exemplo, como aplicado aos efeitos de um modulador sobre uma proteína alvo, modular significa alterar aumentando ou diminuindo uma propriedade ou função da molécula alvo ou a quantidade da molécula alvo.

[0106] “Paciente” ou “indivíduo em necessidade do mesmo” refere-se a um organismo vivo que sofre ou está propenso a uma doença ou condição que pode ser tratada pela administração de uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento. Exemplos não--limitadores incluem seres humanos, outros mamíferos, bovinos, ratos, camundongos, cães, macacos, cabra, ovelha, vacas, cervo e outros animais não-mamíferos. Em algumas modalidades, um paciente é um ser humano.

[0107] “Doença” ou “condição” refere-se a um estado de estar ou estado de

saúde de um paciente ou indivíduo capaz de ser tratado com os compostos ou métodos fornecidos no presente documento. Em algumas modalidades, a doença é uma doença relacionada (por exemplo, causada por) a uma K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a doença é uma doença relacionada a (por exemplo, causada por) uma atividade de via de sinalização de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo K-Ras G12C, G13C, G12D, G12V, G12S ou G13D) ou K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer pancreático, leucemia). Exemplos de doenças, distúrbios ou condições incluem, porém sem limitação, câncer. Exemplos de doenças, distúrbios ou condições incluem, porém sem limitação, pólipos associados a MYH. Em alguns casos, “doença” ou “condição” refere-se a câncer. Em alguns casos, “doença” ou “condição” refere-se a pólipos associados MYH. Em alguns outros casos, “câncer” refere-se a cânceres e carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias etc., incluindo cânceres sólidos e linfoïdes, câncer de rim, mama, pulmão, bexiga, cólon, ovário, próstata, pâncreas, estômago, cérebro, cabeça e pescoço, pele, uterino, testicular, glioma, esôfago e fígado, incluindo hepatocarcinoma, linfoma, incluindo linfoma linfooblástico B-agudo, linfomas não-Hodgkin (por exemplo, linfomas de Burkitt de Células Pequenas e Células Grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluindo LMA, LLA e LMC) ou mieloma múltiplo.

[0108] Como usado no presente documento, o termo “câncer” refere-se a todos os tipos de câncer, neoplasma ou tumores malignos encontrados em mamíferos (por exemplo, seres humanos), incluindo leucemia, linfoma, carcinomas e sarcomas. Cânceres exemplificadores que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem câncer de tireoide, sistema endócrino, cérebro, mama, colo do útero, cólon, cabeça e pescoço, fígado, rins, pulmão, pulmão de células não pequenas, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero, meduloblastoma, câncer colorretal, câncer pancreático. Exemplos adicionais incluem, Doença de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, câncer de ovário, rabdomiossarcoma, trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores

cerebrais primários, câncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, câncer de bexiga urinária, lesões cutâneas pré-malignas, câncer testicular, linfomas, câncer de tireoide, neuroblastoma, câncer de esôfago, câncer do trato geniturinário, hipercalcemia maligna, câncer de endométrio, câncer cortical adrenal, neoplasias do pâncreas endócrino ou exócrino, câncer medular da tireoide, carcinoma medular da tireoide, melanoma, câncer colorretal, câncer papilar da tireoide, carcinoma hepatocelular ou câncer de próstata.

[0109] O termo “leucemia” refere-se amplamente a doenças malignas progressivas dos órgãos formadores de sangue e é geralmente caracterizado por uma proliferação e desenvolvimento distorcidos de leucócitos e seus precursores no sangue e na medula óssea. A leucemia é geralmente classificada clinicamente com base em (1) duração e caráter da doença aguda ou crônica; (2) o tipo de célula envolvida; mieloide (mielógeno), linfoide (linfógeno) ou monocítica; e (3) aumento ou não aumento do número de células anormais no sangue leucêmico ou aleucêmico (subleucêmico). Exemplos de leucemias que podem ser tratadas com um composto ou método fornecido no presente documento incluem, por exemplo, leucemia não linfocítica aguda, leucemia linfoцитária crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crônica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucêmica, uma leucemia leucocitêmica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crônica, leucemia cutânea, leucemia embrionária, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblastica, leucemia histiocítica, leucemia de células-tronco, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopênica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfoцитária, leucemia linfoide, leucemia de células de linfossarcoma, leucemia de mastócitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblastica, leucemia monocítica, leucemia mieloblastica, leucemia mielocítica, leucemia mieloide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Ried, leucemia de Schilling, leucemia de células-tronco, leucemia subleucêmica ou leucemia de células indiferenciadas.

[0110] Como usado no presente documento, o termo “linfoma” refere-se a um grupo de cânceres que afeta os tecidos hematopoiéticos e linfoides. O mesmo começa nos linfócitos, as células sanguíneas que são encontradas principalmente nos linfonodos, baço, timo e medula óssea. Dois principais tipos de linfoma são linfoma não Hodgkin e doença de Hodgkin. A doença de Hodgkin representa aproximadamente 15% de todos os linfomas diagnosticados. Este é um câncer associado a linfócitos B malignos de Reed-Sternberg. Os linfomas Não Hodgkin (NHL) podem ser classificados com base na taxa na qual o câncer se desenvolve e o tipo de células envolvidas. Existem tipos agressivos (alto grau) e indolentes (baixo grau) de NHL. Com base no tipo de células envolvidas, existem NHLs de células B e células T. Linfomas de células B exemplificadores que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem, porém sem limitação, pequeno linfoma linfocítico, linfoma de células Mantle, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma extranodal (MALT), linfoma nodal (célula B monocitoide), linfoma esplênico, linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma imunoblástico de grandes células ou linfoma linfoblástico precursor B. Linfomas de células T exemplificadores que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem, porém sem limitação, linfoma cutâneo de células T, linfoma de células T periférico, linfoma de grandes células anaplásico, micose fungoide e linfoma T-linfoblástico precursor.

[0111] O termo “sarcoma” refere-se, em geral, a um tumor que é constituído de uma substância como o tecido conjuntivo embrionário e é geralmente composto de células estreitamente empacotadas embutidas numa substância fibrilar ou homogênea. Os sarcomas que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem um condrossarcoma, fibrossarcoma, linfossarcoma, melanossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, lipossarcoma, sarcoma de partes moles alveolares, sarcoma ameloblastico, sarcoma de cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionário, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico

pigmentado múltiplo idiopático, sarcoma imunoblástico de células B, linfoma, sarcoma imunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células Kupffer, angiossarcoma, leucossarcoma, sarcoma de mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial ou sarcoma telangiectáltico.

[0112] O termo “melanoma” é considerado um tumor resultante do sistema melanocítico da pele e de outros órgãos. Os melanomas que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem, por exemplo, melanoma acro-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungual ou melanoma de espalhamento superficial.

[0113] O termo “carcinoma” refere-se a um novo crescimento maligno constituído de células epiteliais que tendem a se infiltrar os tecidos circundantes e originar metástases. Carcinomas exemplificadores que podem ser tratados com um composto ou método fornecido no presente documento incluem, por exemplo, carcinoma medular da tireoide, carcinoma medular familiar da tireoide, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenocístico, carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basais, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogênico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriônico, carcinoma coloide, carcinoma comedo, carcinoma de corpo, carcinoma cribriforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutâneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de duto, carcinoma duro, carcinoma embrionário, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hiperefroide, carcinoma

embrionário infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma mole, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células tipo grão de aveia, carcinoma ossificante, carcinoma osteóide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma pré-invasivo, carcinoma de células espinhosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renais, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoide, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma do escroto, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma simplex, carcinoma de células pequenas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidais, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma espinocelular, carcinoma de cordas, carcinoma telangiectático, carcinoma telangiectodes, carcinoma de transição de células, carcinoma tuberoso, carcinoma tuberoso, carcinoma verrucoso ou carcinoma viloso.

[0114] “Câncer associado a Ras” (também chamado no presente documento de “câncer relacionado a Ras”) refere-se a um câncer causado por atividade, nível ou sinalização de Ras aberrante. Um “câncer associado à atividade de K-Ras aberrante” (também chamado no presente documento de “câncer relacionado a K-Ras”) é um câncer causado por atividade ou sinalização de K-Ras aberrante (por exemplo, uma K-Ras mutante). Os cânceres relacionados ao K-Ras podem incluir câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama, leucemia, câncer pancreático, câncer de cólon, câncer colorretal. Outros cânceres que estão associados à atividade aberrante de um ou mais dentre K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (incluindo mutantes de K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12S, K-Ras G13D) são bem conhecidos na técnica e a determinação de tais cânceres está dentro da habilidade de um versado na técnica.

[0115] “Excipiente farmaceuticamente aceitável” e “veículo farmaceuticamente aceitável” se referem a uma substância que auxilia a administração de um agente ativo e a absorção por um indivíduo e pode ser incluída nas composições da presente invenção sem causar um efeito toxicológico adverso significativo no paciente. Exemplos não-limitadores de excipientes farmaceuticamente aceitáveis incluem água, NaCl, soluções salinas normais, Ringer com lactato, sacarose normal, glicose normal, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubrificantes, revestimentos, adoçantes, sabores, soluções salinas (como solução de Ringer), álcoois, óleos, gelatinas, carboidratos como lactose, amilose ou amido, ésteres de ácidos graxos, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidina e cores e similares. Tais preparações podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, como lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, corantes e/ou substâncias aromáticas e similares que não reagem prejudicialmente com os compostos da invenção. Um versado na técnica reconhecerá que outros excipientes farmacêuticos são úteis na presente invenção.

[0116] O termo “preparação” destina-se a incluir a formulação do composto ativo com material de encapsulação como um veículo que fornece uma cápsula na qual o componente ativo com ou sem outros veículos, é circundado por um veículo, que está assim associado ao mesmo. De modo similar, cápsulas e pastilhas estão incluídas. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas e pastilhas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

[0117] Como usado no presente documento, o termo “administração” significa administração oral, administração como um supositório, contato tópico, administração intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intranasal ou subcutânea ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica, a um indivíduo. A administração é realizada por qualquer via, incluindo parenteral e transmucosa (por exemplo, bucal, sublingual, palatal, gengival, nasal, vaginal, retal ou transdérmica). Administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular e intracraniana. Outros modos de entrega incluem, porém sem limitação, o uso de formulações

lipossômicas, infusão intravenosa, emplastros transdérmicos, etc. Por “coadministração”, entende-se que uma composição descrita no presente documento é administrada ao mesmo tempo, pouco antes ou imediatamente após a administração de uma ou mais terapias adicionais, por exemplo, terapias contra o câncer, como quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia, ou imunoterapia. Os compostos da invenção podem ser administrados individualmente ou podem ser coadministrados ao paciente. A coadministração destina-se a incluir administração simultânea ou sequencial dos compostos individualmente ou em combinação (mais de um composto). Desta forma, as preparações também podem ser combinadas, quando desejado, com outras substâncias ativas (por exemplo, para reduzir a degradação metabólica). As composições da presente invenção podem ser transdermicamente aplicadas, por uma via tópica, formuladas como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, pomadas, pastas, gelatinas, tintas, pós e aerossóis.

[0118] O termo “administrar (ou administração) um inibidor de Ras” ou “administrar (ou administração) um inibidor de K-Ras” significa administrar um composto que inibe a atividade ou nível (por exemplo, quantidade) ou nível de uma via de sinalização de uma ou mais proteínas K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (K-Ras, K-Ras mutante, K-Ras G12C, K-Ras G12V, K-Ras G12S, K-Ras G12D, K-Ras G13C, K-Ras G13D). A administração pode incluir, sem ser limitado por mecanismo, permitir tempo suficiente para que o inibidor de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) reduza a atividade de uma ou mais proteínas K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou para que o inibidor de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) reduza um ou mais sintomas de uma doença (por exemplo, câncer, em que o inibidor de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pode parar o ciclo celular, retardar o ciclo celular, reduzir a replicação de DNA, reduzir a replicação celular, reduzir o crescimento celular, reduzir a metástase ou causar morte celular).

[0119] Os compostos descritos no presente documento podem ser usados em combinação uns com os outros, com outros agentes ativos conhecidos por serem úteis no tratamento de uma doença associada a células que expressam uma

K-Ras específica (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, câncer), ou com agentes adjuvantes que podem não ser eficazes individualmente, porém podem contribuir para a eficácia do agente ativo. Nas modalidades, a administração não inclui a administração de qualquer agente ativo exceto o agente ativo citado.

[0120] Em algumas modalidades, a coadministração inclui administrar um agente ativo dentro de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ou 24 horas de um segundo agente ativo. A coadministração inclui administrar dois agentes ativos simultaneamente, aproximadamente simultaneamente (por exemplo, dentro de cerca de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 minutos), ou sequencialmente em qualquer ordem. Em algumas modalidades, a coadministração pode ser realizada por coformulação, ou seja, preparando uma única composição farmacêutica incluindo ambos os agentes ativos. Em outras modalidades, os agentes ativos podem ser separadamente formulados. Numa outra modalidade, os agentes ativos e/ou adjuvantes podem ser ligados ou conjugados uns aos outros.

[0121] Como um exemplo não limitador, os compostos descritos no presente documento podem ser coadministrados com agentes quimioterapêuticos convencionais, incluindo agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, bussulfano, melfalano, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureias, etc.), antimetabólitos (por exemplo, 5-fluorouracila, azatioprina, metotrexato, leucovorina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gencitabina, pemetrexedo, raltitrexedo, etc.), alcaloides vegetais (por exemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofillotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inibidores da topoisomerase (por exemplo, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo (VP16), fosfato de etoposídeo, teniposídeo, etc.), antibióticos antitumorais (por exemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirrubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compostos à base de platina (por exemplo, cisplatina, oxaloplatina, carboplatina, etc.), e similares.

[0122] Os compostos descritos no presente documento também podem ser coadministrados com agentes terapêuticos hormonais convencionais, incluindo,

porém sem limitação, esteroides (por exemplo, dexametasona), finasterida, inibidores da aromatase, agonistas do hormônio liberador de tamoxifeno e gonadotrofina (GnRH), como a goserelina.

[0123] Adicionalmente, os compostos descritos no presente documento podem ser coadministrados com agentes imunoterapêuticos convencionais, incluindo, porém sem limitação, imunoestimulantes (por exemplo, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferon, etc.), anticorpos monoclonais (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal-caliqueamicina anti-CD33, conjugado anticorpo monoclonal-exotoxina de Pseudomonas anti-CD22, etc.), e radioimunoterapia (por exemplo, anticorpo monoclonal anti-CD20 conjugado a ^{111}In , ^{90}Y ou ^{131}I , etc.).

[0124] Numa outra modalidade, os compostos descritos no presente documento podem ser coadministrados com agentes radioterapêuticos convencionais incluindo, porém sem limitação, radionuclídeos como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At e ^{212}Bi , opcionalmente conjugados a anticorpos dirigidos contra抗ígenos tumorais.

[0125] Em uso terapêutico para o tratamento de câncer, o composto utilizado nas composições farmacêuticas da presente invenção pode ser administrado na dosagem inicial de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg diariamente. Uma faixa de dose diária de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, ou cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, ou cerca de 1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, ou cerca de 10 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, pode ser usada. As dosagens, entretanto, podem variar dependendo dos requisitos do paciente, da gravidade da condição que está sendo tratada, e do composto ou fármaco que está sendo tratado. Por exemplo, as dosagens podem ser empiricamente determinadas considerando o tipo e estágio de câncer diagnosticado num paciente específico. A dose administrada a um paciente, no contexto da presente invenção, deve ser suficiente para afetar uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. O tamanho da dose também será determinado pela existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos que acompanham a administração de um composto

num paciente específico. A determinação da dosagem adequada para uma situação específica está dentro da habilidade do profissional. Em geral, o tratamento é iniciado com dosagens menores que são menores que a dose ideal do composto. Depois disto, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que o efeito ideal sob as circunstâncias seja obtido. Por uma questão de conveniência, a dose diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia, se for desejado.

[0126] Os compostos descritos no presente documento podem ser usados em combinação um com o outro, com outros agentes ativos conhecidos por serem úteis no tratamento de câncer ou com agentes adjuvantes que podem não ser eficazes individualmente, porém podem contribuir para a eficácia do agente ativo.

[0127] O termo “associado” ou “associado a” no contexto de uma substância ou atividade ou função de substância associada a uma doença (por exemplo, uma doença associada a proteínas, um câncer associado à atividade de K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), câncer associado a K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), câncer associado a K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), câncer associado a K-Ras ativada (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), câncer associado a K-Ras G12C, câncer associado a K-Ras G12V, câncer associado a K-Ras G12S, câncer associado a K-Ras G13C, câncer associado a K-Ras G12D, câncer associado a K-Ras G13D) significa que a doença (por exemplo, câncer) é causada (no todo ou em parte) ou um sintoma da doença é causado (no todo ou em parte) pela substância ou atividade ou função da substância. Por exemplo, um câncer associado à atividade ou função de K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pode ser um câncer que resulta (total ou parcialmente) de atividade ou função de K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo atividade enzimática, interação proteína-proteína, via de sinalização) ou um câncer em que um sintoma específico da doença é causado (total ou parcialmente) por atividade ou função de K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Como usado no presente documento, o que é descrito como associado a uma doença, se um agente causador, poderia ser um alvo para o

tratamento da doença. Por exemplo, um câncer associado à atividade ou função de K-Ras aberrante (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou um câncer associado à K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), pode ser tratado com um modulador de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou inibidor de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), no caso em que a atividade ou função de K-Ras aumentada (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, atividade de via de sinalização) causa o câncer. Por exemplo, um câncer associado a K-Ras G12V pode ser um câncer que um indivíduo com K-Ras G12V apresenta um risco maior de desenvolver em comparação com um indivíduo sem K-Ras G12V.

[0128] O termo “aberrante” como usado no presente documento, refere-se a diferente do normal. Quando usado para descrever a atividade enzimática, aberrante refere-se à atividade que é maior ou menor que um controle normal ou a média de amostras de controle normais não doentes. Atividade aberrante pode se referir a uma quantidade de atividade que resulta numa doença, em que retornar a atividade aberrante para uma quantidade normal ou não associada à doença (por exemplo, administrar um composto ou usar um método como descrito no presente documento), resulta em redução da doença ou um ou mais sintomas da doença.

[0129] “Agente anticâncer” é usado de acordo com seu significado comum e refere-se a uma composição (por exemplo, composto, fármaco, antagonista, inibidor, modulador) que tem propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou a proliferação de células. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um quimioterapêutico. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um agente identificado no presente documento que tem utilidade nos métodos de tratamento do câncer. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um agente aprovado pela FDA ou agência reguladora similar de um país que não seja os EUA para o tratamento de câncer. Exemplos de agentes anticâncer incluem, porém sem limitação, inibidores de MEK (por exemplo, MEK1, MEK2 ou MEK1 e MEK2) (por exemplo XL518, CI-1040, PD035901, selumetinibe/ AZD6244, GSK1120212/ trametinibe, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766),

agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, bussulfano, melfalano, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostardas de nitrogênio (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucila, melfalano), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquila (por exemplo, bussulfano), nitrosoureas (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazina)), antimetabólitos (por exemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gencitabina, pemetrexede, raltitrexede, análogo de ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracila, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetais (por exemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inibidores da topoisomerase (por exemplo, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo (VP16), fosfato de etoposídeo, teniposídeo, etc.), antibióticos antitumorais (por exemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compostos à base de platina (por exemplo cisplatina, oxaloplatina, carboplatina), antracenediona (por exemplo, mitoxantrona), ureia substituída (por exemplo, hidróxiureia), derivado de metil hidrazina (por exemplo, procarbazina), supressor adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo), antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), inibidores de sinalização de proteína quinase ativada por mitógeno (por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina, ou LY294002, inibidores de Syk, inibidores de mTOR, anticorpos (por exemplo, rituxano), gossifol, genasense, polifenol E, Clorofusina, ácido all-trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligante de indução de apoptose relacionado ao fato de necrose tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido all-trans-retinoico, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo, gencitabina, imatinibe (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomibe, trastuzumabe, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihidróxivitamina D3; 5-etiniluracila; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno;

adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altreta-mina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubi-cina; ansacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inibidores de an-giogênese; antagonista D; antagonista G; antareliz; proteína morfogené-tica antidorsalizante-1; antiandrogênio, carcinoma prostático; antiestró-genos; antineoplastos; oligonucleotídeos antissenso; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminase; asulacrina; atamestana; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-alequina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitana; sulfoximina butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carbóxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína quinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximabe; decitabina; desidrodidegnina B; desloretilina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomabe; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogênio; antagonistas do estrogênio; etanidazol; fosfato de etoposídeo; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase;

gencitabina; inibidores de glutationa; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimode; peptídeos imunoestimulantes; inibidor de receptor de fator de crescimento 1 semelhante a insulina; agonistas de interferon; interferons; interleucinas; iobenguano; iododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; iso-homo-halicondrina B; itasetron; jasplakinolida; cahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; fator inibidor da leucemia; interferon alfa de leucócitos; leuproldida+estrogênio+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo linear de poliamina; peptídeo dissacarídico lipofílico; compostos lipofílicos de platina; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores da metaloproteinase matriz; menogarila; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA de fita dupla incompatível; mitoguazona; mitolactol; anogos de mitomicina; mitonafida; fator de crescimento de fibroblasto de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; parede celular de monofosforil lipídeo A + myobacterium sk; molidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplos fármacos; terapia baseada em supressor 1 de múltiplos tumores; agente anticâncer de mostarda; micaperóxido B; parede celular micobacteriana ex-trato; miriaporona; N-acetildinalina; Benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; naftalina; nartográstimo; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrônico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; indutor de citocinas oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilarizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosan sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenilacetato de fenazinomicina;; inibidores de

fosfatase; picibanila; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de ativador de plasminogênio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteossoma; modulador imune à base de proteína A; inibidor de proteína quinase C; inibidores de proteína quinase C, microalgais; inibidores de proteína tirosina fosfatase; inibidores de nucleosídeo fosforilase de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de ras farnesil proteína transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina destilada; etidronato de rênio Re 186; rizoxinas; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona Bl; ruboxila; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleotideos de sentido; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação a antígeno de cadeia única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células tronco; inibidores de divisão de células tronco; estipiamida; inibidores de estromolisina; sulfino-sina; antagonista de peptídeo superativo vasoativo intestinal; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metaiodeto de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilalium; inibidores de telomerase; temoporfinha; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinan; hormônio estimulador da tireoide; estanho etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator totipotente de células tronco; inibidores de tradução; tretinoina; triacetilauridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inibidores de tirosina quinase; tifostinas; inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento urogenital derivado do sinus; antagonistas de receptores de uroquinase; vapreotida; variolina B; sistema de vetor, terapia de gene de eritrócito; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;

zanoterona; zeniplatina; zilascorb; zinostatina stimalamer, Adriamicina, Dactinomici-na, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatina, acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutotimida; ansacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; Bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambugila; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorrubicina; cloridrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de dro-oxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirrubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina e sódio; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracila; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sódio; gencitabina; cloridrato de gencitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarubicina; ifosfamida; imofoseno; interleucina I1 (incluindo interleucina II recombinante ou rIL.sub.2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gama-1b; iproplatin; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuproldida; cloridrato de liarozol; lometrexol de sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarila; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromo; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazina; puromicina; cloridrato de

puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sódio; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano de sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfinha; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptoreolina; cloridrato de tubulozol; mostarda de uracila; uredepa; vaproteína; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vidpidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina, agentes que bloqueiam as células nas fases G2-M e/ou modulam a formação ou estabilidade de microtúbulos, (por exemplo, Taxol.TM (ou seja, paclitaxel), Taxotere.TM, compostos que compreendem o esqueleto de taxano, Erbulozol (ou seja, R-55104), Dolastatina 10 (ou seja, DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de mivobulina (ou seja, como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (ou seja, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, ou seja, E-7010), Altorirtinas (por exemplo, Altorirtina A e Altorirtina C), Espongistatinas (por exemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, e Espongistatina 9), Cloridrato de cemadotina (ou seja, LU-103793 e NSC-D-669356), Epotilonas (por exemplo, Epotilona A, Epotilona B, EpotilonaC (ou seja, desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (ou seja, KOS-862, dEpoB, e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-Óxido de Epoti-lona B, N-Óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (ou seja, BMS-310705), 21-hidróxiepotilona D (ou seja, Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluoroepotilona, esteroides (por exemplo, dexametasona), finasterida, inibidores de aromatase, agonistas do hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) como goserelina ou leuproretilida, adrenocorticos-teroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxipro-gesterona), estrogênios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrogênio (por exemplo, tamoxifeno), androgênios (por exemplo, propionato de

testosterona, fluoximesterona), antiandrogênio (por exemplo, flutamida), imunoestimulantes (por exemplo, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferon, etc.), anticorpos monoclonais (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal-caliqueamicina anti-CD33, conjugado anticorpo monoclonal-exotoxina de Pseudomonas anti-CD22, etc.), radioimunoterapia (por exemplo, anticorpo monoclonal anti-CD20 conjugado a ^{111}In , ^{90}Y ou ^{131}I , etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorrubicina, epirrubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, ce-rivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irino-tecano, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenibe, dabrafenibe, erlotinibe, gefitinibe, inibidores de EGFR, terapia terapêutica direcionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou terapêutico (por exemplo, gefitinibe (Iressa™), erlotinibe (Tarceva™), cetuximabe (Erbitux™), lapatinibe (Tykerb™), panitumumabe (Vectibix™), vandetanibe (Caprelsa™), afatinibe/BIBW2992, CI-1033/canertinibe, neratinibe/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinibe/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinibe, AZD8931, AEE788, pelitinibe/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenibe, imatinibe, sunitinibe, dasatinibe, inibidores de Ras, ou similares.

[0130] “Quimioterápico” ou “agente quimioterápico” é usado de acordo com seu significado comum e refere-se a uma composição ou composto químico que tem propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou a proliferação de células.

[0131] O termo “eletrofílico” como usado no presente documento, refere-se a um grupo químico que é capaz de aceitar a densidade de elétrons. Um “substituinte eletrofílico”, “porção química eletrofílica” ou “porção eletrofílica” refere-se a um grupo químico, substituinte, ou porção pobre em elétrons (grupo químico monovalente), que pode reagir com um grupo doador de elétrons, como um nucleófilo, aceitando um par de elétrons ou densidade de elétrons para formar uma ligação. Nas modalidades, o substituinte eletrofílico do composto é capaz de reagir com um resíduo de histidina. Em algumas modalidades, o substituinte eletrofílico é

capaz de formar uma ligação covalente com um resíduo de histidina (por exemplo, K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), resíduo correspondente a H95 de K-Ras 4A humana e/ou 4B) e pode ser chamada de uma “porção de ligação covalente à histidina” ou “substituinte de ligação covalente à histidina”. A ligação covalente formada entre o substituinte eletrofílico e um nitrogênio da cadeia lateral de histidina pode ser uma ligação reversível ou irreversível.

[0132] O termo “porção de ligação à histidina” como usado no presente documento, refere-se a um grupo químico monovalente que é capaz de entrar em contato com um aminoácido de histidina (por exemplo, numa proteína, numa proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) e pode interagir com o aminoácido de histidina. Em algumas modalidades, a porção de ligação à histidina é um substituinte eletrofílico. Nas modalidades, a porção de ligação à histidina é capaz de reagir com um resíduo de histidina. Em algumas modalidades, a porção de ligação à histidina é capaz de formar uma ligação covalente com um resíduo de histidina (por exemplo, K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), resíduo correspondente a H95 de K-Ras 4A humana ou 4B) e pode ser chamada de uma “porção de ligação covalente à histidina” ou “substituinte de ligação covalente à histidina”. A ligação covalente formada entre a porção de ligação à histidina e um nitrogênio da histidina pode ser uma ligação reversível ou irreversível.

[0133] O termo “ligação covalente irreversível” e ligação irreversível” é usado de acordo com seu significado comum claro na técnica e refere-se à associação resultante entre átomos ou moléculas de (por exemplo, fração química eletrofílica e fração nucleofílica), em que a probabilidade de dissociação é baixa. Nas modalidades, a ligação covalente irreversível não se dissocia facilmente sob condições biológicas normais. Nas modalidades, a ligação covalente irreversível é formada através de uma reação química entre duas espécies (por exemplo, porção química eletrofílica e porção nucleofílica).

[0134] “Nucleofílico” como usado no presente documento, refere-se a um grupo químico que é capaz de doar a densidade de elétrons.

[0135] O termo “K-Ras” ou “KRAS” ou “KRas” refere-se às sequências de

nucleotídeos ou proteínas de K-Ras humana (por exemplo, UniProt P01116, K-Ras4A humana (por exemplo, NP_203524.1, NM_033360.3)), K-Ras4B humana (por exemplo, NP_004976.2, NM_4985.4)), ou K-Ras4A e K-Ras4B). Entende-se que K-Ras exerce uma função importante na regulação de proliferação celular. O termo “K-Ras” inclui a forma do tipo selvagem das sequências de nucleotídeos ou proteínas bem como quaisquer mutantes dos mesmos. Em algumas modalidades, “K-Ras” é K-Ras do tipo selvagem. Em algumas modalidades, “K-Ras” é uma ou mais formas mutantes. O termo “K-Ras” XYZ refere-se a uma sequência de nucleotídeos ou proteína de uma K-Ras mutante em que o aminoácido numerado Y de K-Ras que tem um aminoácido X no tipo selvagem em vez de ter um aminoácido Z no mutante (por exemplo, K-Ras G12C tem um G na proteína do tipo selvagem, porém um C na proteína mutante K-Ras G12C). Em algumas modalidades K-Ras refere-se a K-Ras4A e K-Ras4B. Em algumas modalidades K-Ras refere-se a K-Ras4A. Em algumas modalidades K-Ras refere-se a K-Ras4B. Nas modalidades K-Ras refere-se a uma proteína que tem uma sequência de aminoácidos descrita no presente documento.

[0136] K-Ras 4A WT Humana

[0137] MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNFVD EYDPTIEDSY
RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF
EDIHHYREQI KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP
FIETSAKTRQ RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTPGC VKIKKCIIM (SEQ ID
NO:4)

[0138] K-Ras 4B WT Humana

[0139] MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNFVD EYDPTIEDSY
RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF
EDIHHYREQI KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP
FIETSAKTRQ GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM (SEQ ID
NO:5)

[0140] O termo “composto de teste inibidor de K-Ras” como usado no presente documento, refere-se a um composto que está sendo caracterizado num ensaio quanto à capacidade de inibir uma atividade, função ou nível (por exemplo, quantidade) de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B

humana).

[0141] O termo “via de sinalização” como usado no presente documento, refere-se a uma série de interações entre componentes celulares e opcionalmente extracelulares (por exemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequenas moléculas, íons, lipídeos) que transmite uma alteração num componente para um ou mais outros componentes, que por sua vez pode transmitir uma alteração a outros componentes, opcionalmente propagados a outros componentes da via de sinalização. Por exemplo, a ligação de uma K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) com um composto conforme descrito no presente documento pode resultar numa alteração numa ou mais interações proteína-proteína da K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ou interações entre a K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e uma membrana, resultando em alterações no crescimento, proliferação ou sobrevivência celular.

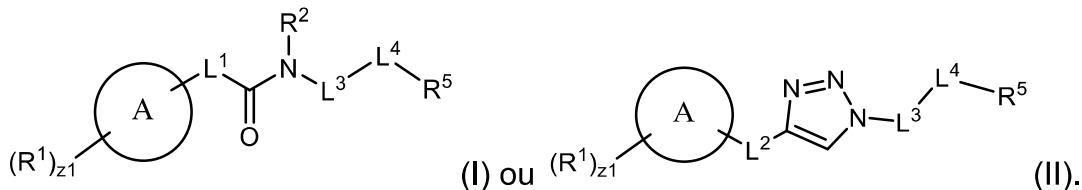
[0142] Um resíduo de aminoácido numa proteína “corresponde” a um determinado resíduo quando ocupa a mesma posição estrutural essencial dentro da proteína que o dado resíduo. Por exemplo, um resíduo selecionado numa proteína selecionada corresponde a Gly 12 de K-Ras4A Humana (por exemplo, SEQ ID NO:4) ou K-Ras 4B Humana (por exemplo, SEQ ID NO:5) ou ambas quando o resíduo selecionado ocupar a mesma relação espacial ou outra como Gly 12 em K-Ras4A Humana ou K-Ras 4B Humana ou ambas. Em algumas modalidades, quando uma proteína selecionada for alinhada para homologia máxima com a proteína K-Ras4A Humana ou K-Ras 4B Humana, diz-se que a posição na proteína selecionada alinhada que se alinha com Gly 12 corresponde a Gly 12 (por exemplo, Gly 12 da SEQ ID NO:4 ou Gly 12 da SEQ ID NO:5). Em vez de um alinhamento de sequência primário, um alinhamento estrutural tridimensional também pode ser usado, por exemplo, quando a estrutura da proteína selecionada for alinhada para obter a máxima correspondência com as proteínas K-Ras4A Humanas ou K-Ras 4B Humanas e as estruturas gerais comparadas. Nesse caso, diz-se que um aminoácido que ocupa a mesma posição essencial que Gly 12 no modelo estrutural corresponde ao resíduo de Gly 12 (por exemplo, Gly 12 da SEQ ID NO:4 ou Gly 12 da SEQ ID NO:5). Um outro exemplo é em que um resíduo

selecionado numa proteína selecionada corresponde a H95 de K-Ras 4A ou 4B humana quando o resíduo selecionado (por exemplo, resíduo de histidina) ocupar essencialmente a mesma sequência, posição espacial ou outra posição estrutural dentro da proteína que H95 em K-Ras 4A ou 4B Humana (por exemplo, H95 da SEQ ID NO:4 ou H95 da SEQ ID NO:5).

[0143] Os termos “porção vinilsulfona não substituída”, “porção vinilsulfonamida não substituída”, “porção fluoro(C₁-C₄)alquilcetona não substituída”, “porção cloro(C₁-C₄)alquilcetona não substituída”, “porção acrilamida não substituída”, “porção dissulfeto não substituída”, “porção tiol não substituída”, “porção fosfonato não substituída”, “porção aldeído não substituída”, “porção enona não substituída”, “porção diazometilcetona não substituída”, “porção diazometilamida não substituída”, “porção cianociclopropil carboxamida não substituída”, “porção epóxido não substituída”, “porção epóxicetona não substituída”, “porção epoxiamida não substituída”, “porção aril aldeído não substituída”, “porção aril dialdeído não substituída”, “porção dialdeído não substituída”, “porção mostarda nitrogenada não substituída”, “porção propargila não substituída” ou “porção propargilamida não substituída” são usados de acordo com seu significado químico comum e se referem àqueles grupos químicos monovalentes denominados com o menor peso molecular para cada um destes grupos, obedecendo às regras de valência química. Uma forma substituída de um dos grupos nomeados (por exemplo, porção vinilsulfona) pode ser substituída por um ou mais dentre qualquer um dos grupos substituintes descritos no presente documento (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior), obedecendo às regras de valência química.

II. COMPOSTOS

[0144] Num aspecto é fornecido um composto que tem a fórmula:



[0145] Anel A é uma arila ou heteroarila.

[0146] R^1 é independentemente halogênio, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{1D}$, $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-C(O)R^{1C}$, $-C(O)-OR^{1C}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $-NR^{1A}OR^{1C}$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, $-N_3$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado, ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 , ou C_1-C_2), herteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte com tamanho limitado, grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros, ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); dois substituintes de R^1 adjacentes podem ser, opcionalmente, unidos para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um

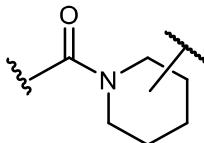
grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0147] O símbolo z₁ é um número inteiro de 0 a 4.

[0148] R² é independentemente hidrogênio, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0149] L¹ é uma ligação, alquíleno é uma ligação, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ou C₁-C₂), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado

ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), ou



[0150] L² é uma ligação, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NSO₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), ou heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0151] L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aríleno substituído (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de

tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ ou fenileno) ou heteroarileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros, ou 5 a 6 membros).

[0152] R³ é independentemente hidrogênio, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -C(O)R^{3A}, -C(O)OR^{3A}, -C(O)NR^{3A}R^{3B}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0153] L⁴ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo

substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arileno substituído (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ ou fenileno) ou heteroarileno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros, ou 5 a 6 membros).

[0154] R⁴ é independentemente hidrogênio, -CX^{4A}₃, -CHX^{4B}₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado

ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0155] R⁵ é independentemente hidrogênio, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros) ou E.

[0156] E é uma porção química de ligação de histidina.

[0157] Cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, e R^{4B} é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo

substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); R^{1A} e os substituintes de R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio

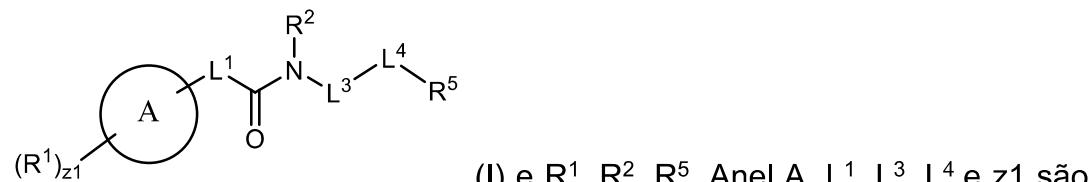
podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0158] Cada X, X¹, X², X³ e X⁴ é independentemente –F, -Cl, -Br ou -I.

[0159] O símbolo n1 é independentemente um número inteiro de 0 a 4.

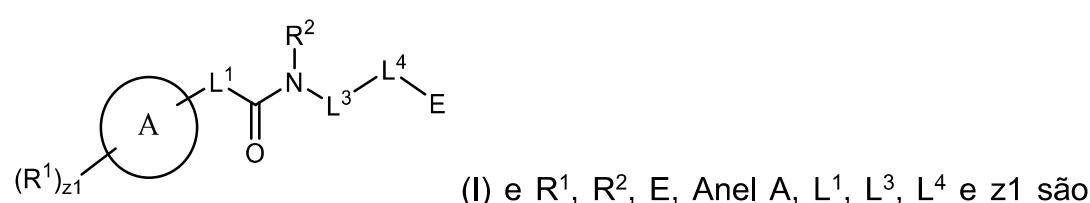
[0160] Os símbolos m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0161] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



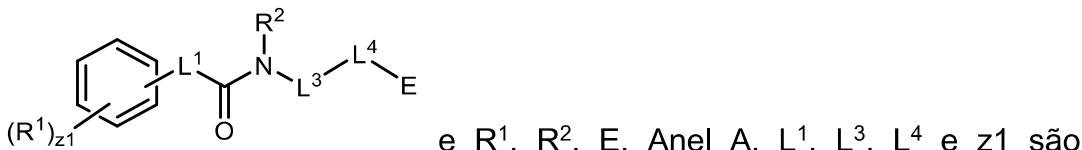
conforme descrito no presente documento.

[0162] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:

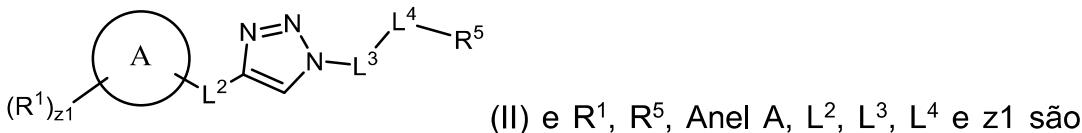


conforme descrito no presente documento.

[0163] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



[0164] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



[0165] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



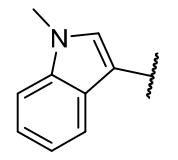
[0166] Nas modalidades, o Anel A é arila (por exemplo, C₆-C₁₂ arila, C₆-C₁₀ arila ou C₆ arila). Nas modalidades, o Anel A é C₆-C₁₂ arila. Nas modalidades, o Anel A é C₆-C₁₀ arila. Nas modalidades, o Anel A é C₆ arila. Será entendido que quando z1 for 0, o Anel A é não substituído (por exemplo, arila não substituída ou heteroarila não substituída) além da ligação a L². Será entendido que quando z1 for maior que 0 (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4), o Anel A é substituído por um ou mais substituintes de R¹ (por exemplo, arila substituída por R¹ ou heteroarila substituída por R¹) além da ligação a L².

[0167] Nas modalidades, o Anel A é heteroarila (por exemplo, heteroarila de 5 a 12 membros, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, o Anel A é heteroarila de 5 a 12 membros. Nas modalidades, o Anel A é heteroarila de 5 a 10 membros. Nas modalidades, o Anel A é heteroarila de 5 a 9 membros. Nas modalidades, o Anel A é heteroarila de 5 a 6 membros.

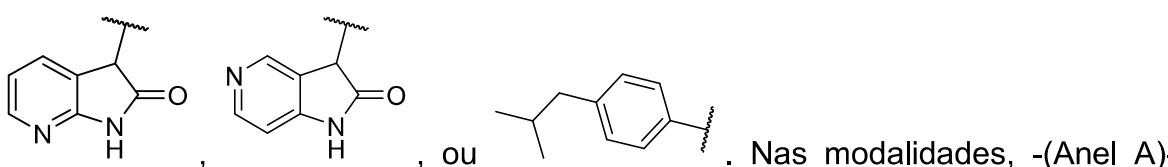
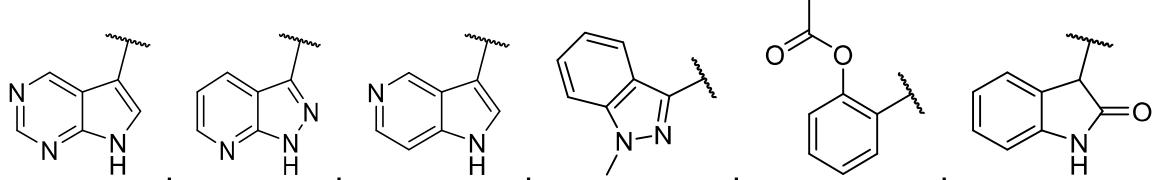
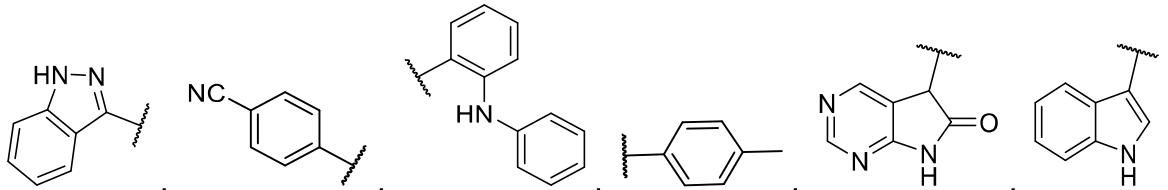
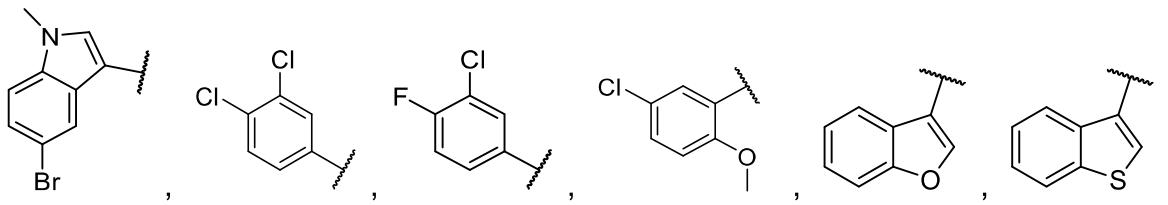
[0168] Nas modalidades, o Anel A é naftila. Nas modalidades, o Anel A é bifenila. Nas modalidades, o Anel A é fenila. Nas modalidades, o Anel A é piridila. Nas modalidades, o Anel A é pirazolila. Nas modalidades, o Anel A é imidazolila. Nas modalidades, o Anel A é oxazolila. Nas modalidades, o Anel A é isoxazolila.

Nas modalidades, o Anel A é tiazolila. Nas modalidades, o Anel A é furanila. Nas modalidades, o Anel A é pirrolila. Nas modalidades, o Anel A é tienila.

[0169] Nas modalidades, o Anel A é indolinila. Nas modalidades, o Anel A é indazolila. Nas modalidades, o Anel A é benzimidazolila. Nas modalidades, o Anel A é benzoxazolila. Nas modalidades, o Anel A é azaindolila. Nas modalidades, o Anel A é purinila. Nas modalidades, o Anel A é indolila. Nas modalidades, o Anel A é pirazinila. Nas modalidades, o Anel A é pirrolila. Nas modalidades, o Anel A é imidazolila. Nas modalidades, o Anel A é pirazolila. Nas modalidades, o Anel A é triazolila. Nas modalidades, o Anel A é tetrazolila. Nas modalidades, o Anel A é benzofuranila. Nas modalidades, o Anel A é indolila. Nas modalidades, o Anel A é benzotienila.



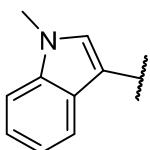
[0170] Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



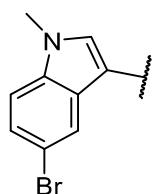
Nas modalidades, -(Anel A)-



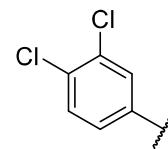
(R¹)_{z1} tem a fórmula:



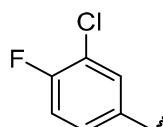
. Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



. Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

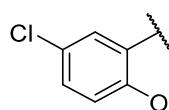


modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



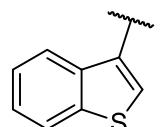
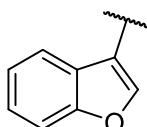
Nas modalidades, -(Anel

A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

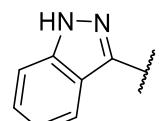


Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a

fórmula:

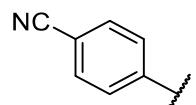


Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



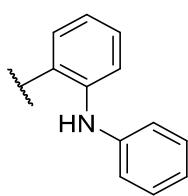
Nas modalidades, -

(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



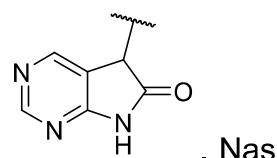
Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem

a fórmula:



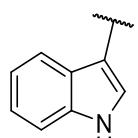
Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

.



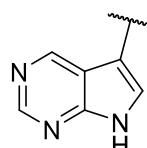
Nas

modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

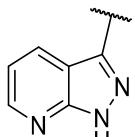


Nas modalidades, -(Anel

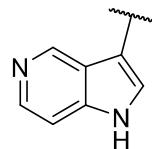
A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



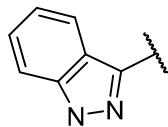
Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a



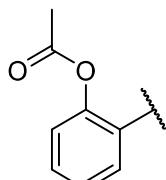
fórmula: . Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

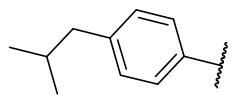


. Nas modalidades, -

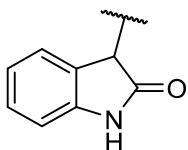


(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:

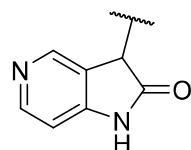
. Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem



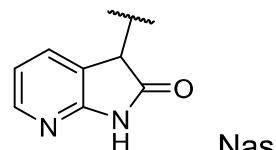
a fórmula: . Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



. Nas modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



modalidades, -(Anel A)-(R¹)_{z1} tem a fórmula:



[0171] Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂,

-CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -

NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -

NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D},

-NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -

NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, -N3, alquila substituída

(por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de

tamanho limitado, ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo,

C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), herteroalquila substituída (por

exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte com tamanho

limitado, grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20

membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3

membros, ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por

um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); dois substituintes de R¹ adjacentes podem ser, opcionalmente, unidos para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0172] Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SR^{1D}, -SO₂R^{1D}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)₂, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não

substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0173] Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, OCH₂X¹, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

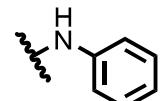
ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0174] Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -OH, -CN, -SO₂CH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -SH, -COOH, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃ ou -SCH₂CH₃.

[0175] Nas modalidades, R¹ é -SO_{n1}R^{1D}. Nas modalidades, R¹ é -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -NHNR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -ONR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -N(O)_{m1}. Nas modalidades, R¹ é -NR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -C(O)R^{1C}. Nas modalidades, R¹ é -C(O)-OR^{1C}. Nas modalidades, R¹ é -C(O)NR^{1A}R^{1B}. Nas modalidades, R¹ é -OR^{1D}. Nas modalidades, R¹ é -NR^{1A}SO₂R^{1D}. Nas modalidades, R¹ é -NR^{1A}C(O)R^{1C}. Nas modalidades, R¹ é -NR^{1A}C(O)OR^{1C}. Nas modalidades, R¹ é -NR^{1A}OR^{1C}. Nas modalidades, R¹ é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio. Nas modalidades, R¹ é independentemente -CX¹₃. Nas modalidades, R¹ é independentemente -CHX¹₂. Nas modalidades, R¹ é independentemente -CH₂X¹. Nas modalidades, R¹ é independentemente -OH. Nas modalidades, R¹ é independentemente -SH. Nas modalidades, R¹ é independentemente -COOH. Nas modalidades, R¹ é independentemente -OCX¹₃. Nas modalidades, R¹ é independentemente -OCHX¹₂. Nas modalidades, R¹ é independentemente -OCH₂X¹. Nas modalidades, R¹ é independentemente -CH₃. Nas modalidades, R¹ é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, R¹ é independentemente -OCH₃. Nas modalidades, R¹ é

independentemente $-OCH_2CH_3$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-SCH_3$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-SCH_2CH_3$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-CN$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-SO_2CH_3$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-NO_2$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-N(CH_3)_2$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-NH(CH_3)$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-NH$ (fenila não substituída). Nas modalidades, R^1 é independentemente $-NH$ (heteroarila de 5 a 6 membros não substituída). Nas modalidades, R^1 é independentemente $-NH_2$. Nas modalidades, R^1 é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-F$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-Cl$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-Br$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-I$. Nas modalidades, R^1 é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R^1 é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-CF_3$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-CCl_3$. Nas modalidades, R^1 é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R^1 é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-CONH_2$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-SO_3H$. Nas modalidades, R^1 é independentemente $-SO_4H$. Nas modalidades, R^1 é

independentemente $\text{-SO}_2\text{NH}_2$. Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHNH_2 . Nas modalidades, R^1 é independentemente -ONH_2 . Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHC(O)NHNH_2 . Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHC(O)NH_2 . Nas modalidades, R^1 é independentemente $\text{-NHSO}_2\text{H}$. Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHC(O)H . Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHC(O)OH . Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHOH . Nas modalidades, R^1 é independentemente -OCOCH_3 . Nas modalidades, R^1 é independentemente $\text{-NR}^{1A}\text{R}^{1B}$. Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHR^{1B} , em que R^{1B} é uma arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente -NHR^{1B} , em que R^{1B} é uma arila não substituída ou heteroarila



não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente

[0176] Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila substituída ou não substituída (por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{C}_1\text{-C}_2$). Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila substituída (por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{C}_1\text{-C}_2$). Nas modalidades, R^1 é independentemente alquila não substituída (por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{C}_1\text{-C}_2$).

[0177] Nas modalidades, R^1 é independentemente heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^1 é independentemente heteroalquila não substituída. Nas modalidades, R^1 é independentemente heteroalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6

membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R¹ é independentemente heteroalquila substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0178] Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R¹ é independentemente cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0179] Nas modalidades, R¹ é independentemente heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R¹ é independentemente heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R¹ uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0180] Nas modalidades, R¹ é independentemente arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é

independentemente arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma arila não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente arila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R¹ é independentemente arila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0181] Nas modalidades, R¹ é independentemente heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R¹ é independentemente heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R¹ é independentemente uma heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0182] Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SR^{1D}, -SO₂R^{1D}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO₂CH₃, -NHPH (Ph = fenila), -CH₃ ou CH₂CH₃. Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SR^{1D}, -N(O)₂, -SO₂R^{1D}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída. Nas modalidades, R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -

OCH₂X¹, -CN, -N(O)₂, -SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃ ou CH₂CH₃.

[0183] Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0184] Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0185] Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem,

opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0186] Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma arila não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma fenila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma fenila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma fenila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0187] Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, dois substituintes adjacentes de R¹ podem, opcionalmente, ser ligados para formar uma heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0188] Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo,

substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CX₃. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CN. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -COOH. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CHX₂. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CH₂X. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CH₃. Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente -CH₂CH₃.

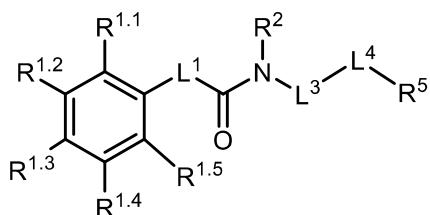
[0189] Nas modalidades, cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} e R^{1D} é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aria não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0190] Nas modalidades, os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho

limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, X é independentemente –F. Nas modalidades, X é independentemente –Cl. Nas modalidades, X é independentemente –Br. Nas modalidades, X é independentemente –I.

[0191] Nas modalidades, z1 é 0. Nas modalidades, z1 é 1. Nas modalidades, z1 é 2. Nas modalidades, z1 é 3. Nas modalidades, z1 é 4. Nas modalidades, X¹ é independentemente –F. Nas modalidades, X¹ é independentemente –Cl. Nas modalidades, X¹ é independentemente –Br. Nas modalidades, X¹ é independentemente –I. Nas modalidades, n1 é independentemente 0. Nas modalidades, n1 é independentemente 1. Nas modalidades, n1 é independentemente 2. Nas modalidades, n1 é independentemente 3. Nas modalidades, n1 é independentemente 4. Nas modalidades, m1 é independentemente 1. Nas modalidades, m1 é independentemente 2. Nas modalidades, v1 é independentemente 1. Nas modalidades, v1 é independentemente 2.

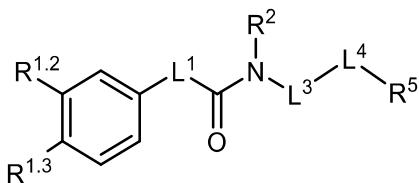
[0192] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



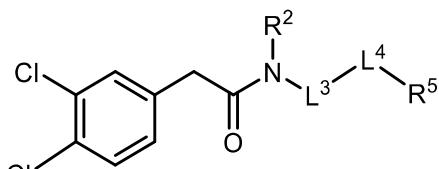
(Ia) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme descrito

no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

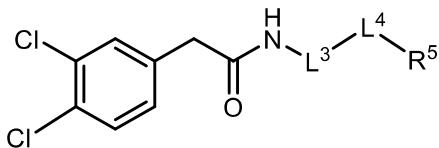
[0193] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



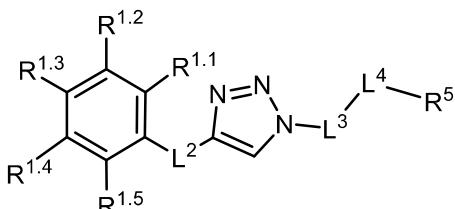
[0194] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



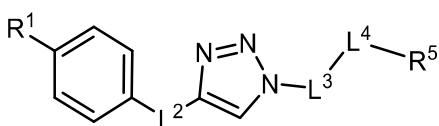
[0195] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



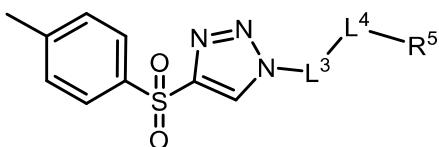
[0196] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



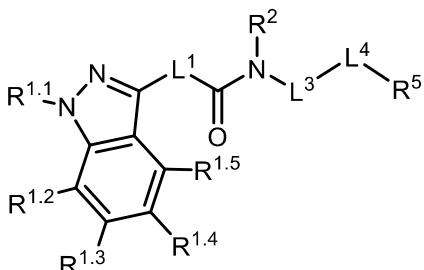
[0197] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



[0198] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:

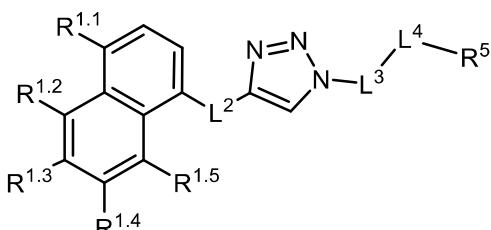


[0199] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



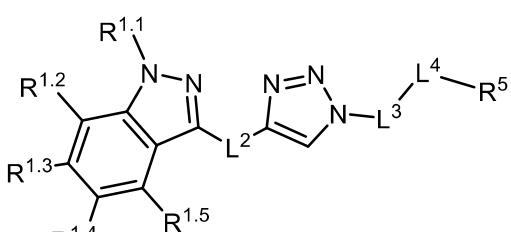
(Ib) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

[0200] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIb) e R⁵, L², L³ e L⁴ são conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

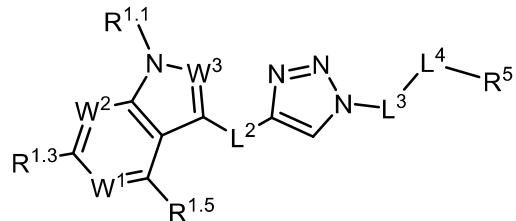
[0201] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIIc) e R⁵, Anel A, L², L³ e L⁴ são conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme

mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

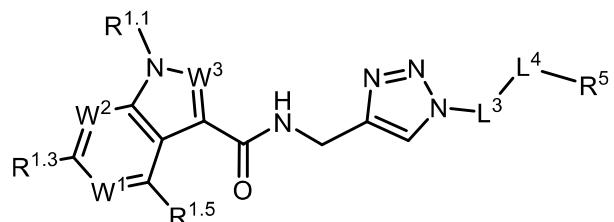
[0202] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIId) e R⁵, Anel A, L², L³ e L⁴ são

conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹. W¹ é –N= ou –C(R^{1,4})=. Nas modalidades, W¹ é –N=. Nas modalidades, W¹ é –C(R^{1,4})=. Nas modalidades, W¹ é –CH=. W² é –N= ou –C(R^{1,2})=. Nas modalidades, W² é –N=. Nas modalidades, W² é –C(R^{1,2})=. Nas modalidades, W² é –CH=. W³ é –N= ou –CH=. Nas modalidades, W³ é –N=. Nas modalidades, W³ é –CH=.

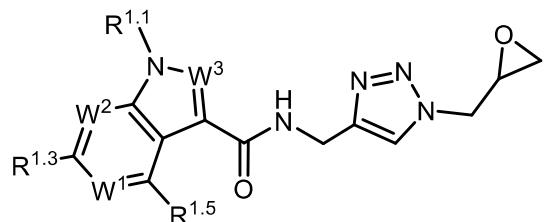
[0203] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIlda) e W¹, W², W³, R⁵, L³ e L⁴

são conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

[0204] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:

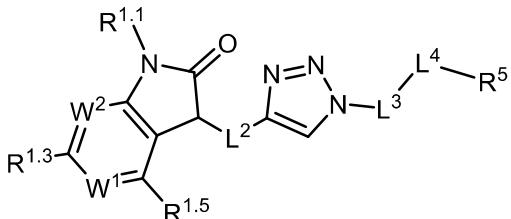


(IIld) e W¹, W² e W³ são conforme

descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um

independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

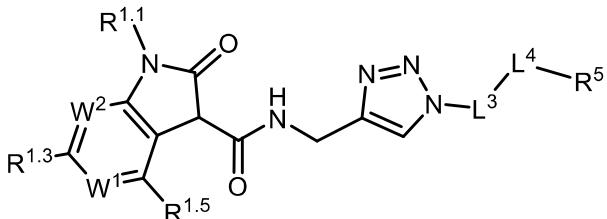
[0205] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIe) e R⁵, Anel A, L², L³ e L⁴ são

conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

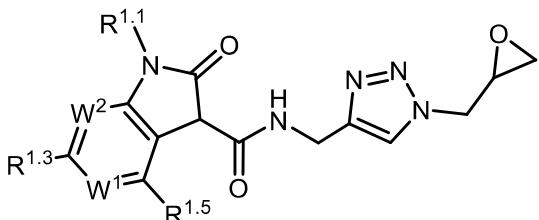
[0206] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIda) e W¹, W², R⁵, L³ e L⁴ são

conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

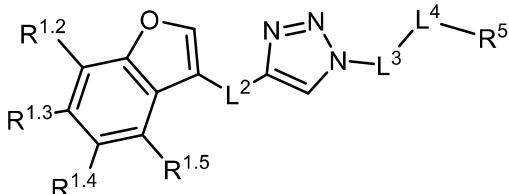
[0207] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIda) e W¹ e W² são conforme

descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

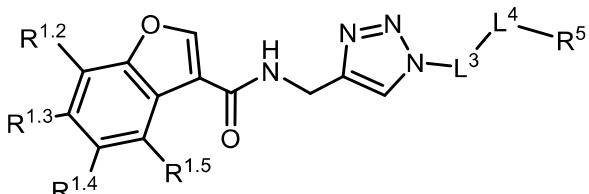
[0208] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIIf) e R⁵, Anel A, L², L³ e L⁴ são

conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

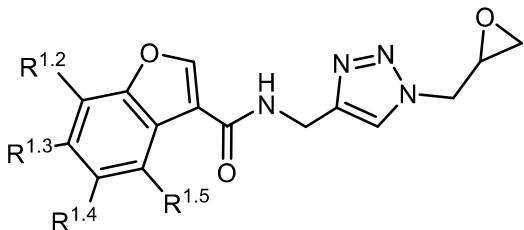
[0209] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIIda) e R⁵, L³ e L⁴ são conforme

descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

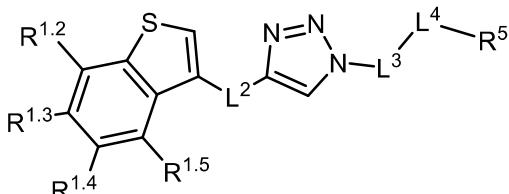
[0210] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIIda). R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são

cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

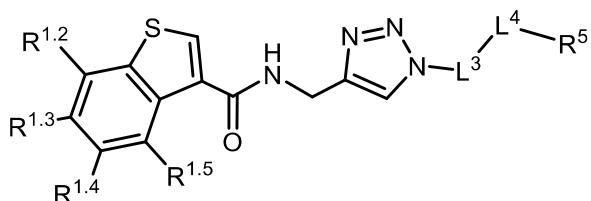
[0211] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIlg) e R⁵, Anel A, L², L³ e L⁴ são

conforme descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

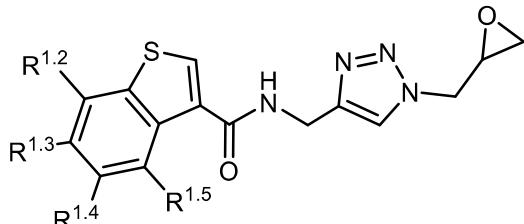
[0212] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIida) e R⁵, L³ e L⁴ são conforme

descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

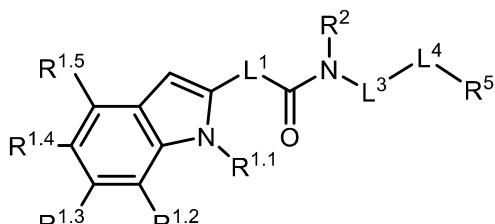
[0213] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(IIa). R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são

cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

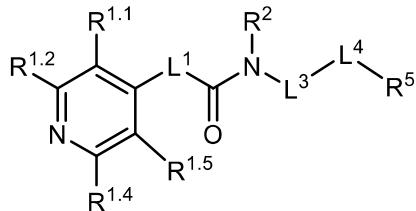
[0214] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(Id) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme

descrito no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

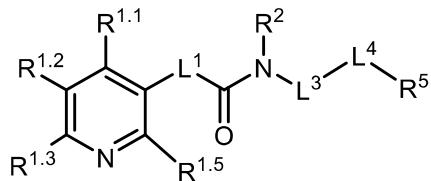
[0215] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(Ie) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme descrito

no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,4} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

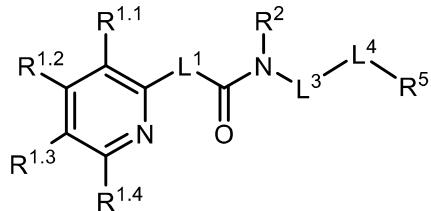
[0216] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(If) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme descrito

no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3} e R^{1,5} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

[0217] Nas modalidades, o composto tem a fórmula:



(Ig) e R², R⁵, L¹, L³ e L⁴ são conforme descrito

no presente documento. R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3} e R^{1,4} são cada um independentemente R¹ numa posição fixa (por exemplo, não flutuante conforme mostrado na fórmula descrita no presente documento) e podem ser independentemente qualquer substituinte de R¹.

[0218] R^{1,1} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CX^{1,1}₃, -CHX^{1,1}₂, -CH₂X^{1,1}, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D},

$\text{-NR}^{1A}\text{SO}_2\text{R}^{1D}$, $\text{-NR}^{1A}\text{C(O)R}^{1C}$, -
 NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX^{1.1}₃, -OCHX^{1.1}₂, -OCH₂X^{1.1}, alquila substituída
 (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de
 tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo,
 C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por
 exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho
 limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20
 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3
 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por
 um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo
 substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ou
 C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo
 substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte
 inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6
 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por
 exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho
 limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-
 C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo
 substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte
 inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9
 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^{1.1} é independentemente
 hidrogênio.

[0219] Nas modalidades, R^{1.1} é independentemente halogênio, -CX^{1.1}₃, -
 CHX^{1.1}₂, -CH₂X^{1.1}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -
 SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -
 NHC(O)OH, -NHOH, -OCX^{1.1}₃, -OCHX^{1.1}₂, OCH₂X^{1.1}, alquila substituída (por
 exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho
 limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-
 C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo,
 substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado
 ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2
 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou

4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0220] Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente halogênio, -CX^{1,1}₃, -CHX^{1,1}₂, -CH₂X^{1,1}, -OH, -CN, -SO₂CH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -SH, -COOH, -OCX^{1,1}₃, -OCHX^{1,1}₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃ ou -SCH₂CH₃.

[0221] Nas modalidades, R^{1,1} é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -CX^{1,1}₃. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -CHX^{1,1}₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -CH₂X^{1,1}. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -OH. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -SH. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -COOH. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -OCX^{1,1}₃. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -OCHX^{1,1}₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -OCH₂X^{1,1}. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -CH₃.

Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-CH_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-OCH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-OCH_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-SCH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-SCH_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-CN$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-SO_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-NO_2$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-N(CH_3)_2$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-NH(CH_3)$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-NH(\text{fenila não substituída})$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-NH(\text{heteroarila de 5 a 6 membros não substituída})$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-NH_2$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-F$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-Cl$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-Br$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-I$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-CF_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente $-CCl_3$. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é uma fenila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é uma piridila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é independentemente halogênio. Nas modalidades, $R^{1,1}$ é

independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHSO₂H. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R^{1,1} é independentemente -NHOH. Nas modalidades, X^{1,1} é independentemente -F. Nas modalidades, X^{1,1} é independentemente -Cl. Nas modalidades, X^{1,1} é independentemente -Br. Nas modalidades, X^{1,1} é independentemente -I.

[0222] R^{1,2} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CX^{1,2,3}, -CHX^{1,2,2}, -CH₂X^{1,2}, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHN^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHN^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX^{1,2,3}, -OCHX^{1,2,2}, -OCH₂X^{1,2}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-

C_{10} , ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente hidrogênio.

[0223] Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente halogênio, $-CX^{1,2}{}_3$, $-CHX^{1,2}{}_2$, $-CH_2X^{1,2}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-HSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCX^{1,2}{}_3$, $-OCHX^{1,2}{}_2$, $OCH_2X^{1,2}$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0224] Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente halogênio, $-CX^{1,2}{}_3$, $-CHX^{1,2}{}_2$, $-CH_2X^{1,2}$, $-OH$, $-CN$, $-SO_2CH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-SH$, $-COOH$, $-OCX^{1,2}{}_3$, $-OCHX^{1,2}{}_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$ ou $-SCH_2CH_3$.

[0225] Nas modalidades, $R^{1,2}$ é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente halogênio. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CX^{1,2}₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CHX^{1,2}₂. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CH₂X^{1,2}. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OH. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -SH. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -COOH. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OCX^{1,2}₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OCHX^{1,2}₂. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OCH₂X^{1,2}. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OCH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -OCH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -SCH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -SCH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -CN. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -SO₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -NO₂. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -N(CH₃)₂. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -NH(CH₃). Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -NH(fenila não substituída). Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -NH(heteroarila de 5 a 6 membros não substituída). Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente -NH₂. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,2}$ é

independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -F. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -Cl. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -Br. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -I. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -CF₃. Nas modalidades, R^{1,2} é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NSO₂H. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHC(O)OH. Nas modalidades, R^{1,2} é independentemente -NHOH. Nas modalidades, X^{1,2} é independentemente -F. Nas modalidades, X^{1,2} é independentemente -Cl. Nas modalidades, X^{1,2} é independentemente -Br. Nas modalidades, X^{1,2} é independentemente -I.

[0226] R^{1,3} é independentemente hidrogênio, halogênio, -CX^{1,3}₃, -CHX^{1,3}₂, -CH₂X^{1,3}, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX^{1,3}₃, -OCHX^{1,3}₂, -OCH₂X^{1,3}, alquila substituída

(por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^{1.3} é independentemente hidrogênio.

[0227] Nas modalidades, R^{1.3} é independentemente halogênio, -CX^{1.3}₃, -CHX^{1.3}₂, -CH₂X^{1.3}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCX^{1.3}₃, -OCHX^{1.3}₂, OCH₂X^{1.3}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior).

inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0228] Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente halogênio, -CX^{1,3}₃, -CHX^{1,3}₂, -CH₂X^{1,3}, -OH, -CN, -SO₂CH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -SH, -COOH, -OCX^{1,3}₃, -OCHX^{1,3}₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃ ou -SCH₂CH₃.

[0229] Nas modalidades, R^{1,3} é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -CX^{1,3}₃. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -CHX^{1,3}₂. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -CH₂X^{1,3}. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -OH. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -SH. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -COOH. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -OCX^{1,3}₃. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -OCHX^{1,3}₂. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -OCH₂X^{1,3}. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -CH₃. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -OCH₃. Nas modalidades, R^{1,3} é independentemente -R^{1,3}.

independentemente $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{SCH}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{CN}$.
 Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{SO}_2\text{CH}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{NO}_2$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
 Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{NH}(\text{CH}_3)$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{NH}(\text{fenila não substituída})$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{NH}(\text{heteroarila de 5 a 6 membros não substituída})$. Nas
 modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{NH}_2$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente metila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente etila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente propila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente butila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente octila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{F}$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{Cl}$. Nas
 modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{Br}$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{I}$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente metóxi não
 substituído. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente etóxi não substituída. Nas
 modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{CF}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{CCl}_3$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é uma fenila não substituída. Nas
 modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é uma piridila não substituída. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente halogênio. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é
 independentemente $-\text{CONH}_2$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{SO}_3\text{H}$.
 Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $-\text{SO}_4\text{H}$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é

independentemente $\text{-SO}_2\text{NH}_2$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHNH_2 . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -ONH_2 . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHC(O)NHNH_2 . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHC(O)NH_2 . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente $\text{-NHSO}_2\text{H}$. Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHC(O)H . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHC(O)OH . Nas modalidades, $\text{R}^{1,3}$ é independentemente -NHOH . Nas modalidades, $\text{X}^{1,3}$ é independentemente -F . Nas modalidades, $\text{X}^{1,3}$ é independentemente -Cl . Nas modalidades, $\text{X}^{1,3}$ é independentemente -Br . Nas modalidades, $\text{X}^{1,3}$ é independentemente -I .

[0230] $\text{R}^{1,4}$ é independentemente hidrogênio, halogênio, $\text{-CX}^{1,4}_3$, $\text{-CHX}^{1,4}_2$, $\text{-CH}_2\text{X}^{1,4}$, -CN , $\text{-SO}_{n1}\text{R}^{1D}$, $\text{-SO}_{v1}\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $\text{-NHNR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $\text{-ONR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $\text{-NHC=(O)NHNR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $\text{-NHC(O)NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, -N(O)_{m1} , $\text{-NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, -C(O)R^{1C} , -C(O)-OR^{1C} , $\text{-C(O)NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, -OR^{1D} , $\text{-NR}^{1A}\text{SO}_2\text{R}^{1D}$, $\text{-NR}^{1A}\text{C(O)R}^{1C}$, $\text{-NR}^{1A}\text{OR}^{1C}$, $\text{-OCX}^{1,4}_3$, $\text{-OCHX}^{1,4}_2$, $\text{-OCH}_2\text{X}^{1,4}$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila).

inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^{1,4} é independentemente hidrogênio.

[0231] Nas modalidades, R^{1,4} é independentemente halogênio, -CX^{1,4}₃, -CHX^{1,4}₂, -CH₂X^{1,4}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -HSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCX^{1,4}₃, -OCHX^{1,4}₂, OCH₂X^{1,4}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0232] Nas modalidades, R^{1,4} é independentemente halogênio, -CX^{1,4}₃, -CHX^{1,4}₂, -CH₂X^{1,4}, -OH, -CN, -SO₂CH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -SH, -COOH, -OCX^{1,4}₃, -OCHX^{1,4}₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃ ou -SCH₂CH₃.

[0233] Nas modalidades, R^{1,4} é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,4} é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não

substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente halogênio. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CX^{1,4}₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CHX^{1,4}₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CH₂X^{1,4}. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OH. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SH. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -COOH. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OCX^{1,4}₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OCHX^{1,4}₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OCH₂X^{1,4}. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OCH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -OCH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SCH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SCH₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CN. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SO₂CH₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NO₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -N(CH₃)₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NH(CH₃). Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NH(fenila não substituída). Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NH(heteroarila de 5 a 6 membros não substituída). Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é

independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -F. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -Cl. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -Br. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -I. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CF₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CCl₃. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é uma fenila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é uma piridila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente halogênio. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHSO₂H. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHC(O)OH. Nas modalidades, $R^{1,4}$ é independentemente -NHOH. Nas modalidades, $X^{1,4}$ é independentemente -F. Nas modalidades, $X^{1,4}$ é independentemente -Cl. Nas modalidades, $X^{1,4}$ é independentemente -Br. Nas modalidades, $X^{1,4}$ é independentemente -I.

[0234] $R^{1,5}$ é independentemente hidrogênio, halogênio, -CX^{1,5}₃, -CHX^{1,5}₂, -CH₂X^{1,5}, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX^{1,5}₃, -OCHX^{1,5}₂, -OCH₂X^{1,5}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo,

C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^{1.5} é independentemente hidrogênio.

[0235] Nas modalidades, R^{1.5} é independentemente halogênio, -CX^{1.5}₃, -CHX^{1.5}₂, -CH₂X^{1.5}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCX^{1.5}₃, -OCHX^{1.5}₂, OCH₂X^{1.5}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte,

um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0236] Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente halogênio, -CX^{1,5}₃, -CHX^{1,5}₂, -CH₂X^{1,5}, -OH, -CN, -SO₂CH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -SH, -COOH, -OCX^{1,5}₃, -OCHX^{1,5}₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃ ou -SCH₂CH₃.

[0237] Nas modalidades, R^{1,5} é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é C₃-C₈ cicloalquila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é fenila substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é heterorila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -CX^{1,5}₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -CHX^{1,5}₂. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -CH₂X^{1,5}. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OH. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -SH. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -COOH. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OCX^{1,5}₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OCHX^{1,5}₂. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OCH₂X^{1,5}. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -CH₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OCH₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -OCH₂CH₃. Nas modalidades, R^{1,5} é independentemente -SCH₃.

independentemente $-SCH_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-CN$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-SO_2CH_3$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NO_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-N(CH_3)_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NH(CH_3)$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NH(\text{fenila não substituída})$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NH(\text{heteroarila de 5 a 6 membros não substituída})$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-F$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-Cl$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-Br$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-I$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-CF_3$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-CCl_3$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é uma fenila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é uma piridila não substituída. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente halogênio. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-CONH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-SO_3H$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-SO_4H$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-SO_2NH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHNH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-ONH_2$. Nas modalidades,

$R^{1,5}$ é independentemente $-NHC(O)NHNH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHC(O)NH_2$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHSO_2H$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHC(O)H$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHC(O)OH$. Nas modalidades, $R^{1,5}$ é independentemente $-NHOH$. Nas modalidades, $X^{1,5}$ é independentemente $-F$. Nas modalidades, $X^{1,5}$ é independentemente $-Cl$. Nas modalidades, $X^{1,5}$ é independentemente $-Br$. Nas modalidades, $X^{1,5}$ é independentemente $-I$.

[0238] Nas modalidades, R^2 é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, R^2 é $-C(O)R^{2A}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-C(O)OR^{2A}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CX^{2_3}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CHX^{2_2}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CH_2X^2$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-OH$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-COOH$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-OCX^{2_3}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-OCHX^{2_2}$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CH_3$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CH_2CH_3$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-OCH_3$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-OCH_2CH_3$. Nas modalidades, R^2 é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CF_3$. Nas modalidades, R^2 é independentemente $-CCl_3$. Nas

modalidades, X^2 é independentemente $-F$. Nas modalidades, X^2 é independentemente $-Cl$. Nas modalidades, X^2 é independentemente $-Br$. Nas modalidades, X^2 é independentemente $-I$.

[0239] Nas modalidades, R^2 é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^2 é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^2 é alquila não substituída. Nas modalidades, R^2 é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2). Nas modalidades, R^2 é alquila substituída (por exemplo, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2). Nas modalidades, R^2 é alquila não substituída (por exemplo, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2).

[0240] Nas modalidades, R^2 é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^2 é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^2 é heteroalquila não substituída. Nas modalidades, R^2 é heteroalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R^2 é heteroalquila substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R^2 é uma heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0241] Nas modalidades, R^2 é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^2 é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^2 é uma cicloalquila não substituída. Nas modalidades, R^2 é cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6). Nas modalidades, R^2 é cicloalquila substituída (por exemplo, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-

C₆). Nas modalidades, R² é cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0242] Nas modalidades, R² é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R² é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R² é uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, R² é heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R² é heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R² é uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0243] Nas modalidades, R² é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R² é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R² é uma arila não substituída. Nas modalidades, R² é arila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R² é arila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R² é uma arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0244] Nas modalidades, R² é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R² é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R² é uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, R² é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R² é heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R² é uma

heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

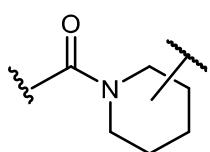
[0245] Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 , ou C_1-C_2), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 , ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CX_3$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CN$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-COOH$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CONH_2$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CHX_2$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CH_2X$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CH_3$. Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente $-CH_2CH_3$.

[0246] Nas modalidades, cada R^{2A} e R^{2B} é independentemente

hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aria não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

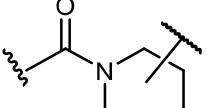
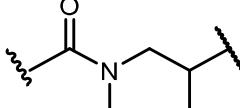
[0247] Nas modalidades, os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

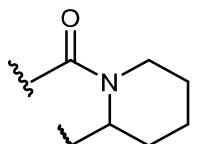
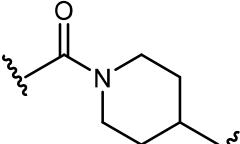
[0248] Nas modalidades, L¹ é uma ligação, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), ou

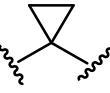


. Nas modalidades, L¹ é uma ligação, alquíleno não substituído (por

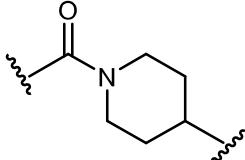
exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ou C₁-C₂), ou cicloalquíleno não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L¹ é uma ligação. Nas modalidades, L¹ é –CH₂–. Nas modalidades, L¹ é –C(CH₃)₂–. Nas modalidades, L¹ é ciclopropileno não substituído. Nas modalidades, L¹ é uma ligação. Nas

modalidades, L¹ é . Nas modalidades, L¹ é . Nas

modalidades, L¹ é . Nas modalidades, L¹ é . Nas

modalidades, L¹ é . Em algumas modalidades, quando o Anel A for arila, L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, ou cicloalquíleno substituído ou não substituído.

[0249] Nas modalidades, L¹ é uma ligação, alquíleno é uma ligação, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ou C₁-C₂), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído


(por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ou C₅-C₆), ou

[0250] Nas modalidades, L¹ é um metíleno não substituído. Nas modalidades, L¹ é uma ligação. Nas modalidades, L¹ é .

[0251] Nas modalidades, L¹ é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L¹ é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L¹ é alquíleno

não substituído. Nas modalidades, L¹ é alquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L¹ é alquíleno substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L¹ é alquíleno não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0252] Nas modalidades, L¹ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L¹ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L¹ é um cicloalquíleno não substituído. Nas modalidades, L¹ é cicloalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L¹ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L¹ é cicloalquíleno não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0253] Nas modalidades, L² é uma ligação, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NSO₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), ou heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L² é uma ligação, -S(O)₂-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂- ou CH₂-.

Nas modalidades, L² é uma ligação. Nas modalidades, L² é -S(O)₂-.

Nas modalidades, L² é -C(O)OCH₂-.

Nas modalidades, L² é -C(O)NHCH₂-.

Nas modalidades, L² é -CH₂NHCH₂-.

Nas modalidades, L² é -CH₂-.

Nas modalidades, L² é -CH₂CH₂-.

Nas modalidades, L² é -C(CH₃)₂-.

Nas modalidades, L² é -O-.

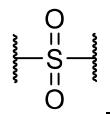
Nas modalidades, L² é -C(O)-.

Nas modalidades, L² é -C(O)O-.

Nas modalidades, L² é -OC(O)-.

Nas modalidades, L² é

é $-S-$. Nas modalidades, L^2 é $-SO-$. Nas modalidades, L^2 é $-NH-$. Nas modalidades, L^2 é $-NHC(O)-$. Nas modalidades, L^2 é $-C(O)NH-$. Nas modalidades, L^2 é $-SO_2NH-$. Nas modalidades, L^2 é $-NHSO_2-$. Nas modalidades, L^2 é $-OC(O)NH-$. Nas modalidades, L^2 é $-NHC(O)O-$. Nas modalidades, L^2 é $-NHC(O)NH-$. Nas modalidades, L^2 é $-CH_2OC(O)-$. Nas modalidades, L^2 é $-CH_2NHC(O)-$. Nas



modalidades, L^2 é $-CH_2CONH-$. Nas modalidades, L^2 é .

[0254] Nas modalidades, L^2 é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L^2 é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L^2 é alquíleno não substituído. Nas modalidades, L^2 é alquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L^2 é alquíleno substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L^2 é alquíleno não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0255] Nas modalidades, L^2 é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L^2 é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L^2 é heteroalquíleno não substituído. Nas modalidades, L^2 é heteroalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L^2 é heteroalquíleno substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L^2 é um heteroalquíleno não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0256] Nas modalidades, L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo

substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aríleno substituído (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ ou feníleno) ou heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros, ou 5 a 6 membros).

[0257] Nas modalidades, L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C₁-C₆ alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, heteroalquíleno de 2 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, C₃-C₆ cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, heterocicloalquíleno de 3 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, feníleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, ou heteroaríleno de 5 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo

substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído.

[0258] Nas modalidades, L^3 é uma ligação. Nas modalidades, L^3 é $-S(O)_2-$. Nas modalidades, L^3 é $-N(R^3)-$. Nas modalidades, L^3 é $-O-$. Nas modalidades, L^3 é $-S-$. Nas modalidades, L^3 é $-C(O)-$. Nas modalidades, L^3 é $-C(O)N(R^3)-$. Nas modalidades, L^3 é $-N(R^3)C(O)-$. Nas modalidades, L^3 é $-N(R^3)C(O)NH-$. Nas modalidades, L^3 é $-NHC(O)N(R^3)-$. Nas modalidades, L^3 é $-C(O)O-$. Nas modalidades, L^3 é $-OC(O)-$. Nas modalidades, L^3 é $-NH-$. Nas modalidades, L^3 é $-C(O)NH-$. Nas modalidades, L^3 é $-NHC(O)-$. Nas modalidades, L^3 é $-NHC(O)NH-$. Nas modalidades, L^3 é metíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L^3 é metíleno não substituído. Nas

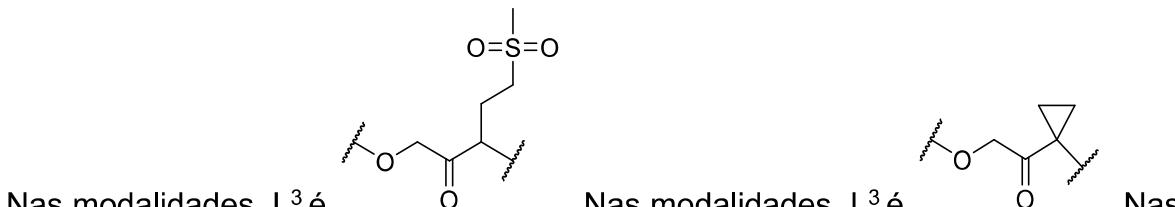
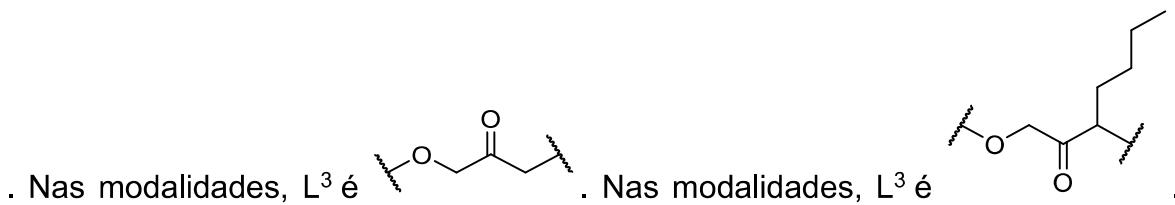
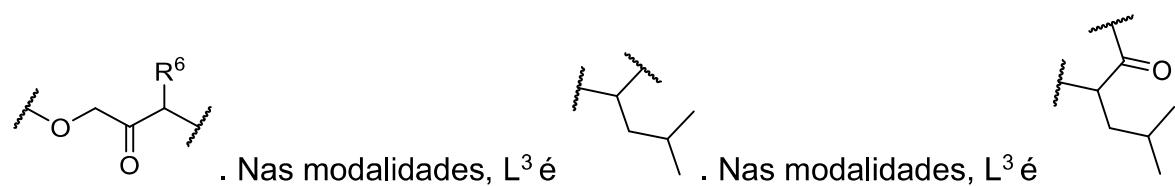
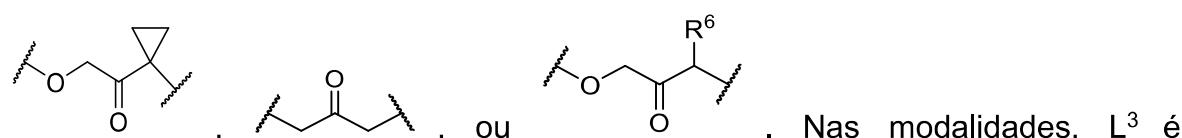
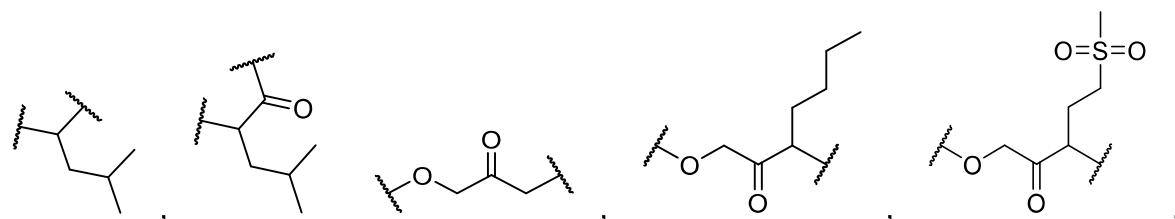
modalidades, L^3 é , , ou . Nas modalidades, L^3 é

. Nas modalidades, L^3 é . Nas modalidades, L^3 é . Nas modalidades, L^3 é .

Nas modalidades, L^3 é . Nas modalidades, L^3 é .

[0259] Nas modalidades, L^3 é uma ligação, metíleno substituído ou não substituído, etileno substituído ou não substituído, propileno substituído ou não substituído, butileno substituído ou não substituído, C_5 alquileno substituído ou não substituído, C_6 alquileno substituído ou não substituído, etenileno substituído ou não substituído, propenileno substituído ou não substituído, butenileno substituído ou não substituído, C_5 alquenileno substituído ou não substituído ou C_6 alquenileno substituído ou não substituído. Nas modalidades, L^3 é uma ligação, metíleno não substituído, etileno não substituído, propileno não substituído, butileno não substituído, C_5 alquileno não substituído, C_6 alquileno não substituído, etenileno não substituído, propenileno não substituído, butenileno não substituído, C_5 alquenileno não substituído ou C_6 alquenileno não substituído. Nas modalidades,

L^3 é uma ligação. Nas modalidades, L^3 é uma heteroalquila de 2 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 4 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 5 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, L^3 é uma heteroalquila de 2 membros não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída, heteroalquila de 4 membros não substituída, heteroalquila de 5 membros não substituída, heteroalquila de 6 membros não substituída. Nas modalidades, L^3 é



modalidades, L^3 é . Nas modalidades, L^3 é , em que R^6 é conforme descrito no presente documento.

[0260] Nas modalidades, L^3 é alqueno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo

substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é alquíleno não substituído. Nas modalidades, L³ é alquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L³ é alquíleno substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L³ é alquíleno não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0261] Nas modalidades, L³ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é heteroalquíleno não substituído. Nas modalidades, L³ é heteroalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L³ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L³ é um heteroalquíleno não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0262] Nas modalidades, L³ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é um cicloalquíleno não substituído. Nas modalidades, L³ é cicloalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L³ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L³ é cicloalquíleno não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0263] Nas modalidades, L³ é heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é

heterociloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é um heterociloalquíleno não substituído. Nas modalidades, L³ é heterociloalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L³ é heterociloalquíleno substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L³ é um heterociloalquíleno não substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0264] Nas modalidades, L³ é aríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é aríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é um aríleno não substituído. Nas modalidades, L³ é aríleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno). Nas modalidades, L³ é aríleno substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno). Nas modalidades, L³ é um aríleno não substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno).

[0265] Nas modalidades, L³ é heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L³ é heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L³ é um heteroaríleno não substituído. Nas modalidades, L³ é heteroaríleno substituído ou não substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L³ é heteroaríleno substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L³ é um heteroaríleno não substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0266] Nas modalidades, L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído por

R^6 (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquíleno substituído ou não substituído por R^6 (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquíleno substituído ou não substituído por R^6 (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquíleno substituído ou não substituído por R^6 (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aríleno substituído ou não substituído por R^6 (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou feníleno), ou heteroaríleno substituído ou não substituído por R^6 (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0267] R^6 é independentemente oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCF₃, -OCl₃, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHF₂, -OCHI₂, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila não substituída (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^6 é independentemente -OH, metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, propila substituída ou não substituída, butila substituída ou não substituída, C₅ alquila substituída ou não substituída, C₆ alquila substituída ou não substituída, -SO₂CH₃, heteroalquila de 2 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 4 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 5 membros substituída ou não substituída ou heteroalquila de 6 membros substituída ou não substituída.

[0268] Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OH, metila não substituída, etila não substituída, propila não substituída, butila não substituída, C₅ alquila não substituída, C₆ alquila não substituída, -SO₂CH₃, heteroalquila de 2 membros não substituída, heteroalquila de 3 membros não substituída, heteroalquila de 4 membros não substituída, heteroalquila de 5 membros não substituída ou heteroalquila de 6 membros não substituída.

[0269] Nas modalidades, R⁶ é independentemente oxo. Nas modalidades, R⁶ é independentemente halogênio. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CCl₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CBr₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CF₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -Cl₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CH₂Cl. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CH₂Br. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CH₂F. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CH₂I. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CHCl₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CHBr₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CHF₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CHI₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CN. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OH. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -COOH. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NO₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -SH. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHSO₂H. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHC(O)OH. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -NHOH. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OCCl₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OCBr₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OCF₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OCI₃. Nas modalidades, R⁶ é independentemente -OCH₂Cl. Nas modalidades, R⁶ é

independentemente $-OCH_2Br$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCH_2F$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCH_2I$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCHCl_2$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCHBr_2$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCHF_2$. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OCHI_2$.

[0270] Nas modalidades, R^6 é independentemente $-OH$. Nas modalidades, R^6 é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente C_5 alquila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente C_6 alquila não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente $-SO_2CH_3$. Nas modalidades, R^6 é independentemente heteroalquila de 2 membros não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente heteroalquila de 3 membros não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente heteroalquila de 4 membros não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente heteroalquila de 5 membros não substituída. Nas modalidades, R^6 é independentemente heteroalquila de 6 membros não substituída.

[0271] Nas modalidades, R^3 é independentemente hidrogênio, $-CX_3^3$, $-CHX_3^2$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6).

substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R³ é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, R³ é independentemente -CX^{3A}. Nas modalidades, R³ é independentemente -CHX^{3B}. Nas modalidades, R³ é independentemente -CH₂X³. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)R^{3A}. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)OR^{3A}. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)NR^{3A}R^{3B}. Nas modalidades, R³ é independentemente -CH₃. Nas modalidades, R³ é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)H. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)OH. Nas modalidades, R³ é independentemente -C(O)NH₂. Nas modalidades, X³ é independentemente -F. Nas modalidades, X³ é independentemente -Cl. Nas modalidades, X³ é independentemente -Br. Nas modalidades, X³ é independentemente -I.

[0272] Nas modalidades, R³ é independentemente hidrogênio, -CX^{3A}, -CHX^{3B}, -CH₂X³, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída

(por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0273] Nas modalidades, R³ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R³ é alquila não substituída. Nas modalidades, R³ é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R³ é alquila substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R³ é alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0274] Nas modalidades, R³ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R³ é heteroalquila não substituída. Nas modalidades, R³ é heteroalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R³ é heteroalquila substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R³ é uma heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0275] Nas modalidades, R³ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo

substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R³ é uma cicloalquila não substituída. Nas modalidades, R³ é cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R³ é cicloalquila substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R³ é cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0276] Nas modalidades, R³ é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R³ é uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, R³ é heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R³ é heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R³ é uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0277] Nas modalidades, R³ é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R³ é uma arila não substituída. Nas modalidades, R³ é arila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R³ é arila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R³ é uma arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0278] Nas modalidades, R³ é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R³ é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades,

R^3 é uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, R^3 é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^3 é heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^3 é uma heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0279] Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente -CX₃. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente -CN. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente -COOH. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente -CHX₂. Nas modalidades, cada

R^{3A} e R^{3B} é independentemente $-CH_2X$. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente $-CH_3$. Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente $-CH_2CH_3$.

[0280] Nas modalidades, cada R^{3A} e R^{3B} é independentemente hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aria não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

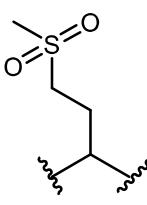
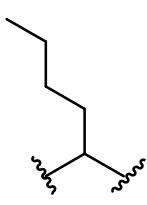
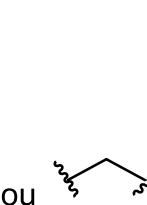
[0281] Nas modalidades, os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

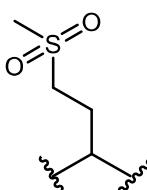
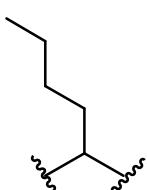
[0282] Nas modalidades, L⁴ é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆,

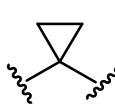
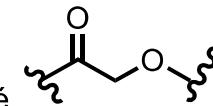
C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aríleno substituído (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ ou feníleno) ou heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros, ou 5 a 6 membros).

[0283] Nas modalidades, L⁴ é uma ligação, -S(O)₂-, -NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C₁-C₆ alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, heteroalquíleno de 2 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, C₃-C₆ cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, heterocicloalquíleno de 3 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, feníleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído, ou heteroaríleno de 5 a 6 membros substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído.

[0284] Nas modalidades, L^4 é uma ligação. Nas modalidades, L^4 é $-S(O)_2-$. Nas modalidades, L^4 é $-N(R^4)-$. Nas modalidades, L^4 é $-O-$. Nas modalidades, L^4 é $-S-$. Nas modalidades, L^4 é $-C(O)-$. Nas modalidades, L^4 é $-C(O)N(R^4)-$. Nas modalidades, L^4 é $-N(R^4)C(O)-$. Nas modalidades, L^4 é $-N(R^4)C(O)NH-$. Nas modalidades, L^4 é $-NHC(O)N(R^4)-$. Nas modalidades, L^4 é $-C(O)O-$. Nas modalidades, L^4 é $-OC(O)-$. Nas modalidades, L^4 é $-NH-$. Nas modalidades, L^4 é $-C(O)NH-$. Nas modalidades, L^4 é $-NHC(O)-$. Nas modalidades, L^4 é $-NHC(O)NH-$. Nas modalidades, L^4 é metíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L^4 é metíleno não substituído. Nas

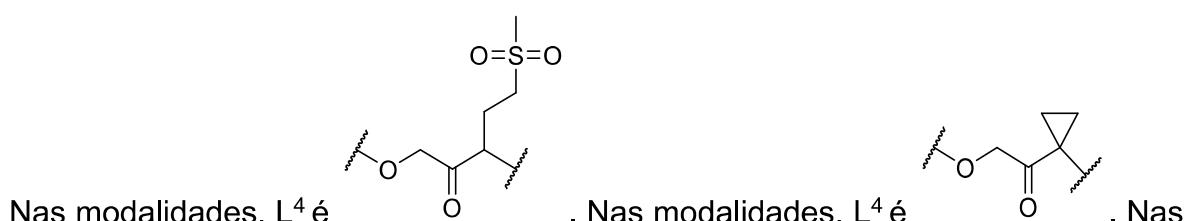
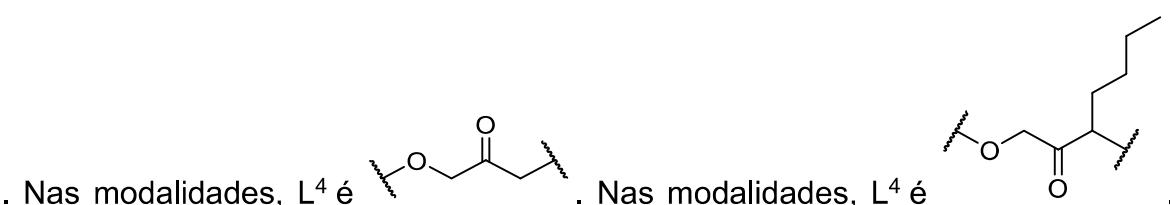
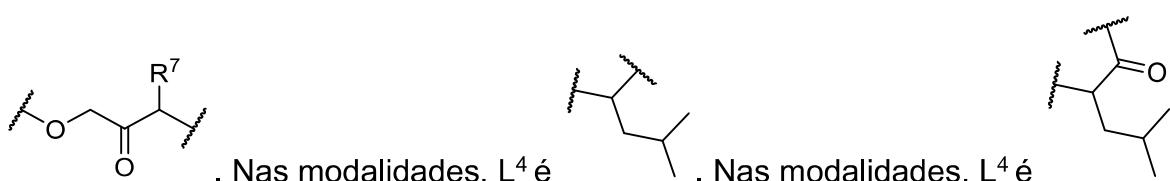
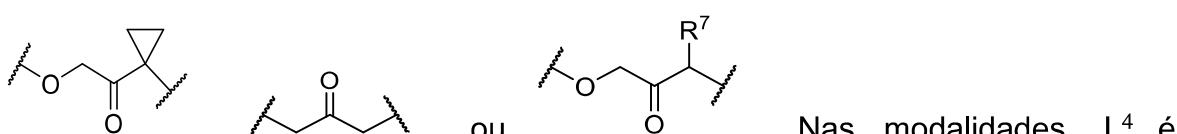
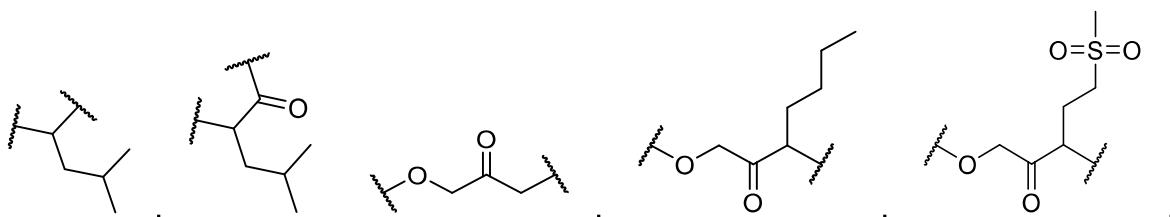
modalidades, L^4 é  ,  , ou  . Nas modalidades, L^4 é

 . Nas modalidades, L^4 é  . Nas modalidades, L^4 é  .

Nas modalidades, L^4 é  . Nas modalidades, L^4 é  .

[0285] Nas modalidades, L^4 é uma ligação, metíleno substituído ou não substituído, etíleno substituído ou não substituído, propileno substituído ou não substituído, butileno substituído ou não substituído, C₅ alquileno substituído ou não substituído, C₆ alquileno substituído ou não substituído, etenileno substituído ou não substituído, propenileno substituído ou não substituído, butenileno substituído ou não substituído, C₅ alquenileno substituído ou não substituído ou C₆ alquenileno substituído ou não substituído. Nas modalidades, L^4 é uma ligação, metíleno não substituído, etíleno não substituído, propileno não substituído, butileno não substituído, C₅ alquileno não substituído, C₆ alquileno não substituído, etenileno não substituído, propenileno não substituído, butenileno não substituído, C₅ alquenileno não substituído ou C₆ alquenileno não substituído. Nas modalidades, L^4 é uma ligação. Nas modalidades, L^4 é uma heteroalquila de 2 membros

substituída ou não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 4 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 5 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 6 membros substituída ou não substituída. Nas modalidades, L⁴ é uma heteroalquila de 2 membros não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída, heteroalquila de 4 membros não substituída, heteroalquila de 5 membros não substituída, heteroalquila de 6 membros não substituída. Nas modalidades, L⁴ é



modalidades, L⁴ é . Nas modalidades, L³ é , em que R⁷ é conforme descrito no presente documento.

[0286] Nas modalidades, L⁴ é alquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é alquíleno substituído

(por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é alquíleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é alquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L⁴ é alquíleno substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, L⁴ é alquíleno não substituído (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0287] Nas modalidades, L⁴ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é heteroalquíleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heteroalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L⁴ é heteroalquíleno substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, L⁴ é um heteroalquíleno não substituído (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0288] Nas modalidades, L⁴ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é um cicloalquíleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é cicloalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L⁴ é cicloalquíleno substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, L⁴ é cicloalquíleno não substituído (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0289] Nas modalidades, L⁴ é heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte,

um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é um heterocicloalquíleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heterocicloalquíleno substituído ou não substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L⁴ é heterocicloalquíleno substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L⁴ é um heterocicloalquíleno não substituído (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0290] Nas modalidades, L⁴ é aríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é aríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é um aríleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é aríleno substituído ou não substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno). Nas modalidades, L⁴ é aríleno substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno). Nas modalidades, L⁴ é um aríleno não substituído (por exemplo, C₆-C₁₀ ou feníleno).

[0291] Nas modalidades, L⁴ é heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heteroaríleno substituído (por exemplo, substituído por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, L⁴ é um heteroaríleno não substituído. Nas modalidades, L⁴ é heteroaríleno substituído ou não substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L⁴ é heteroaríleno substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, L⁴ é um heteroaríleno não substituído (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0292] Nas modalidades, L⁴ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquíleno

substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 7 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquíleno substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₇, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquíleno substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aríleno substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou feníleno), ou heteroaríleno substituído ou não substituído por R⁷ (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0293] R⁷ é independentemente oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCF₃, -OCI₃, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHF₂, -OCHI₂, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila não substituída (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OH, metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, propila substituída ou não substituída, butila substituída ou não substituída, C₅ alquila substituída ou não substituída, C₆ alquila substituída ou não substituída, -SO₂CH₃, heteroalquila de 2 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 3 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 4 membros substituída ou não substituída, heteroalquila de 5 membros substituída ou não substituída ou heteroalquila de 6 membros substituída ou não substituída.

[0294] Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OH, metila não

substituída, etila não substituída, propila não substituída, butila não substituída, C₅ alquila não substituída, C₆ alquila não substituída, -SO₂CH₃, heteroalquila de 2 membros não substituída, heteroalquila de 3 membros não substituída, heteroalquila de 4 membros não substituída, heteroalquila de 5 membros não substituída ou heteroalquila de 6 membros não substituída.

[0295] Nas modalidades, R⁷ é independentemente oxo. Nas modalidades, R⁷ é independentemente halogênio. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CCl₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CBr₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CF₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -Cl₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CH₂Cl. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CH₂Br. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CH₂F. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CH₂I. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CHCl₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CHBr₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CHF₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CHI₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CN. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -COOH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NO₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -SH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHSO₂H. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHC(O)OH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -NHOH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCCl₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCBr₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCF₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCI₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCH₂Cl. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCH₂Br. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCH₂F.

Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCH₂I. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCHCl₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCHBr₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCHF₂. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OCHI₂.

[0296] Nas modalidades, R⁷ é independentemente -OH. Nas modalidades, R⁷ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente C₅ alquila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente C₆ alquila não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente -SO₂CH₃. Nas modalidades, R⁷ é independentemente heteroalquila de 2 membros não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente heteroalquila de 3 membros não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente heteroalquila de 4 membros não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente heteroalquila de 5 membros não substituída. Nas modalidades, R⁷ é independentemente heteroalquila de 6 membros não substituída.

[0297] Nas modalidades, R⁴ é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CHX₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6

membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁴ é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -CX⁴₃. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -CHX⁴₂. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -CH₂X⁴. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)R^{4A}. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)OR^{4A}. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)NR^{4A}R^{4B}. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -CH₃. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -CH₂CH₃. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)H. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)OH. Nas modalidades, R⁴ é independentemente -C(O)NH₂. Nas modalidades, X⁴ é independentemente -F. Nas modalidades, X⁴ é independentemente -Cl. Nas modalidades, X⁴ é independentemente -Br. Nas modalidades, X⁴ é independentemente -I.

[0298] Nas modalidades, R⁴ é independentemente hidrogênio, CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou

5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0299] Nas modalidades, R⁴ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁴ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁴ é alquila não substituída. Nas modalidades, R⁴ é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R⁴ é alquila substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R⁴ é alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0300] Nas modalidades, R⁴ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁴ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁴ é heteroalquila não substituída. Nas modalidades, R⁴ é heteroalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R⁴ é heteroalquila substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R⁴ é uma heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0301] Nas modalidades, R⁴ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁴ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades,

R^4 é uma cicloalquila não substituída. Nas modalidades, R^4 é cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R^4 é cicloalquila substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R^4 é cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0302] Nas modalidades, R^4 é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^4 é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^4 é uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, R^4 é heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^4 é heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R^4 é uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0303] Nas modalidades, R^4 é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^4 é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^4 é uma arila não substituída. Nas modalidades, R^4 é arila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R^4 é arila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R^4 é uma arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0304] Nas modalidades, R^4 é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R^4 é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R^4 é uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, R^4 é heteroarila substituída

ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁴ é heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁴ é uma heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

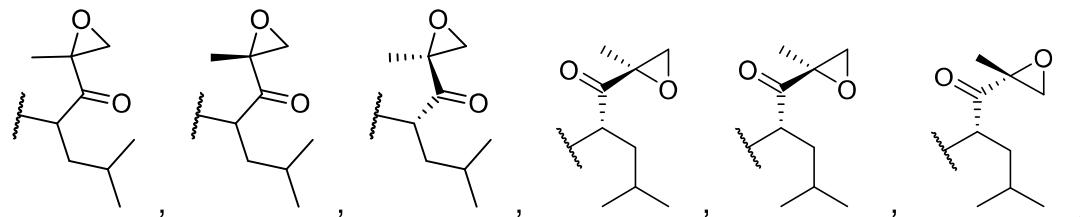
[0305] Nas modalidades, cada R^{4A}e R^{4B} é independentemente hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente hidrogênio. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -CX₃. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -CN. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -COOH. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -CHX₂. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é independentemente -CH₂X. Nas modalidades, cada R^{4A} e R^{4B} é

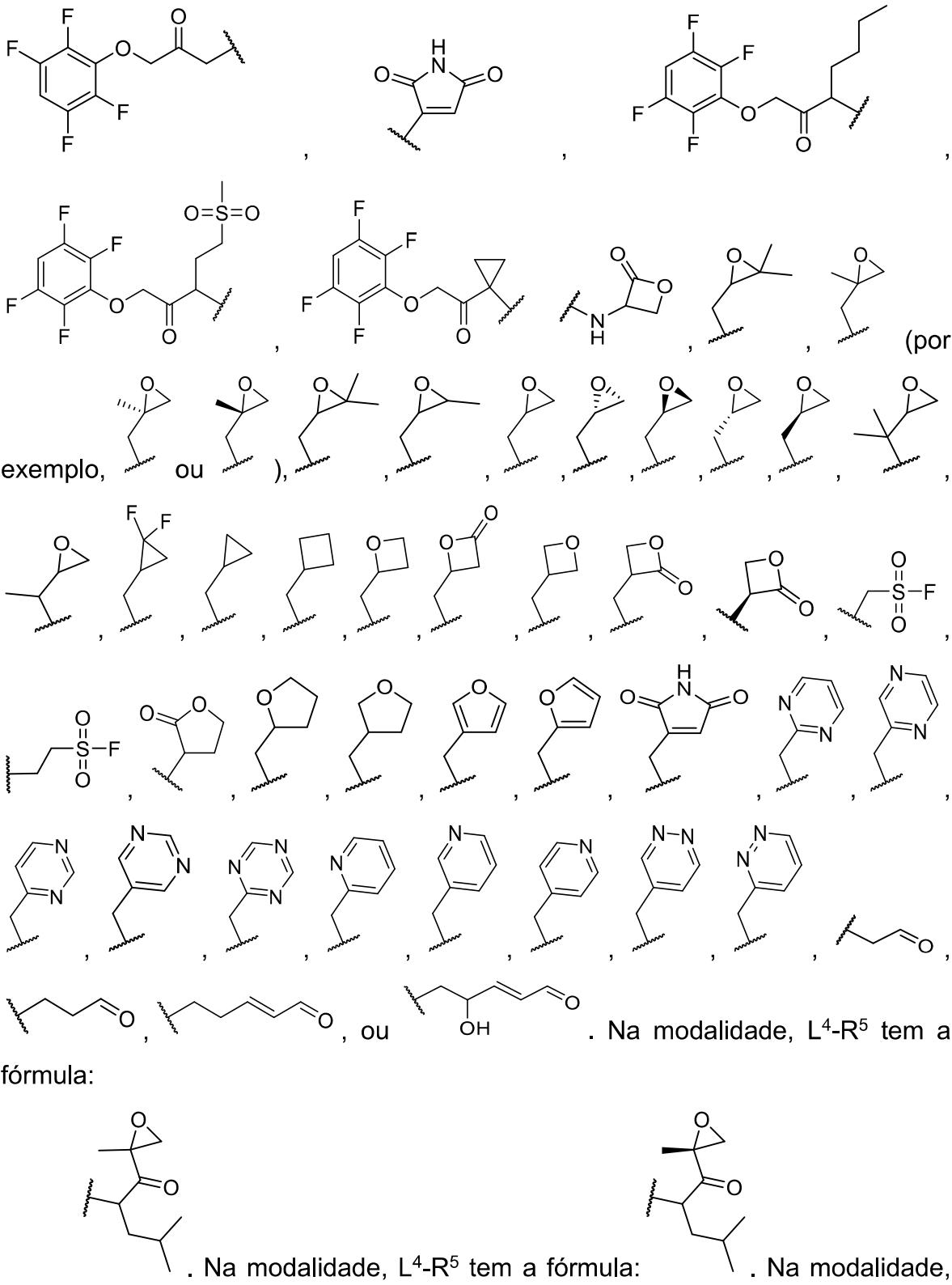
independentemente $-\text{CH}_3$. Nas modalidades, cada $\text{R}^{4\text{A}}$ e $\text{R}^{4\text{B}}$ é independentemente $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

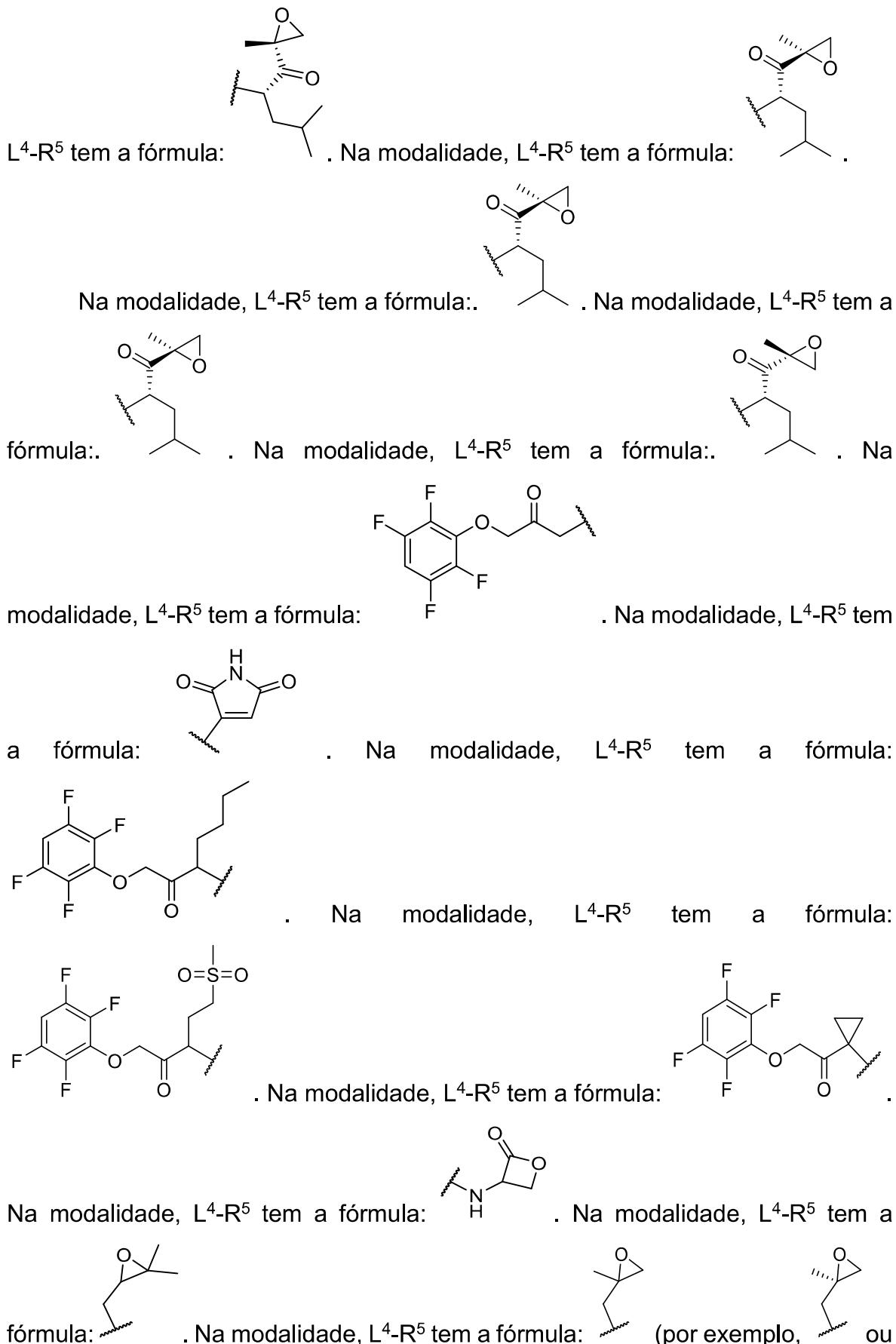
[0306] Nas modalidades, cada $\text{R}^{4\text{A}}$ e $\text{R}^{4\text{B}}$ é independentemente hidrogênio, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CHX}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}$, alquila não substituída (por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{C}_1\text{-C}_2$), heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$, $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{C}_4\text{-C}_6$ ou $\text{C}_5\text{-C}_6$), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), aria não substituída (por exemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

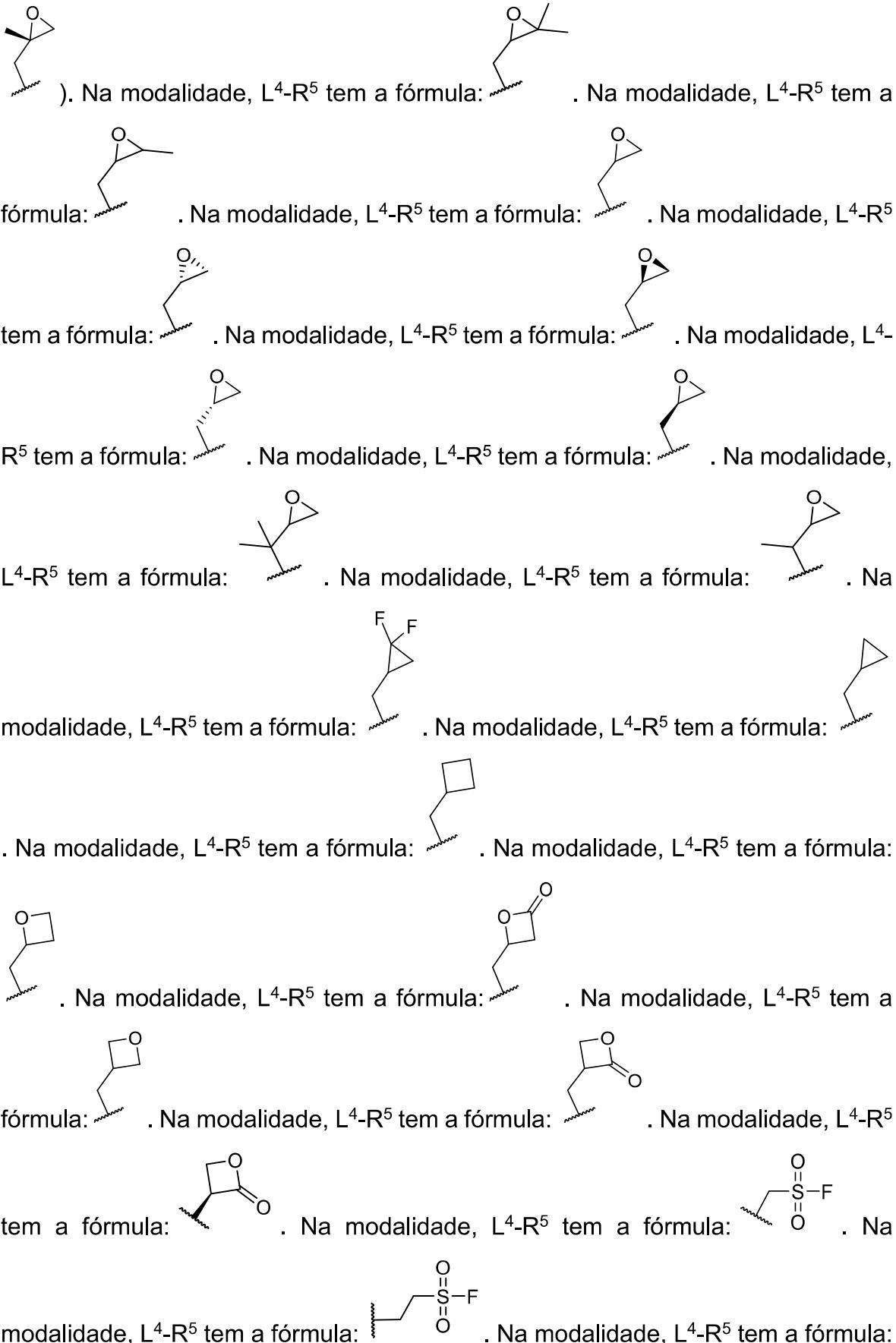
[0307] Nas modalidades, os substituintes de $\text{R}^{4\text{A}}$ e $\text{R}^{4\text{B}}$ ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, os substituintes de $\text{R}^{4\text{A}}$ e $\text{R}^{4\text{B}}$ ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

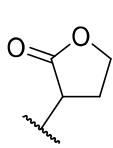
[0308] Nas modalidades, $\text{L}^4\text{-R}^5$ tem a fórmula:



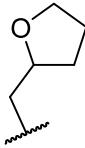




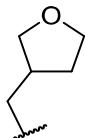




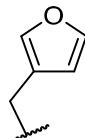
. Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula:



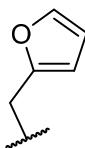
. Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a



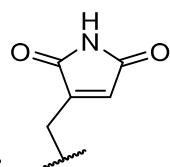
fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula:



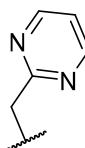
. Na modalidade, L⁴-



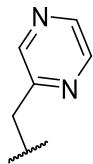
R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula:



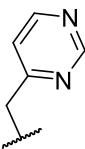
. Na



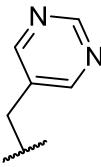
modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula:



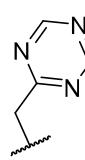
. Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a



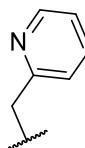
fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-



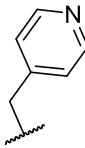
fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-



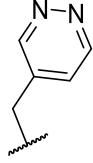
R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na



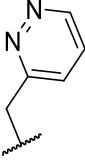
5 tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na



modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula:



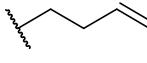
. Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a

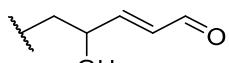
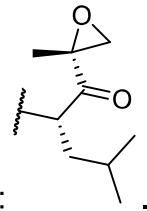


fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a

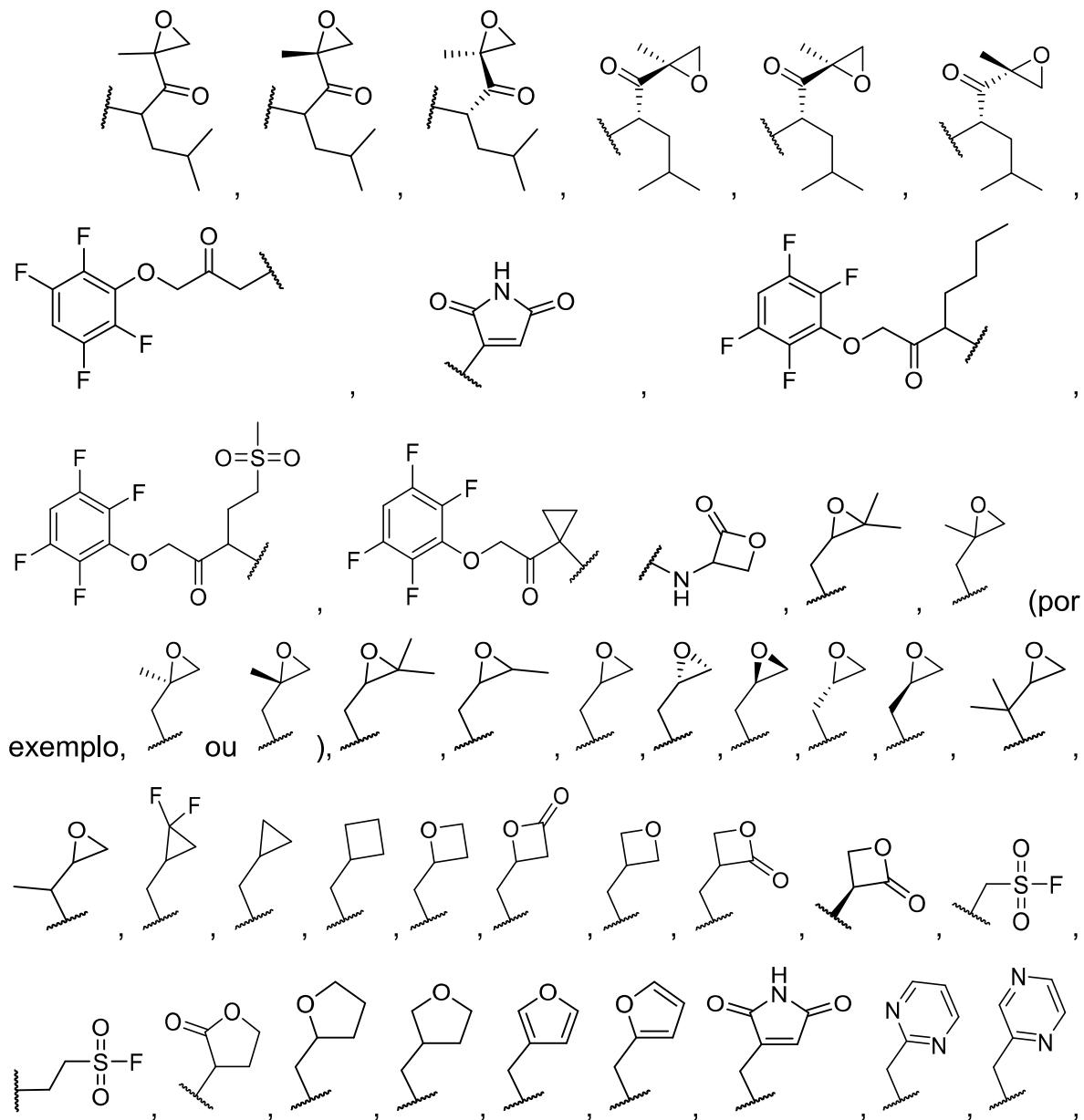


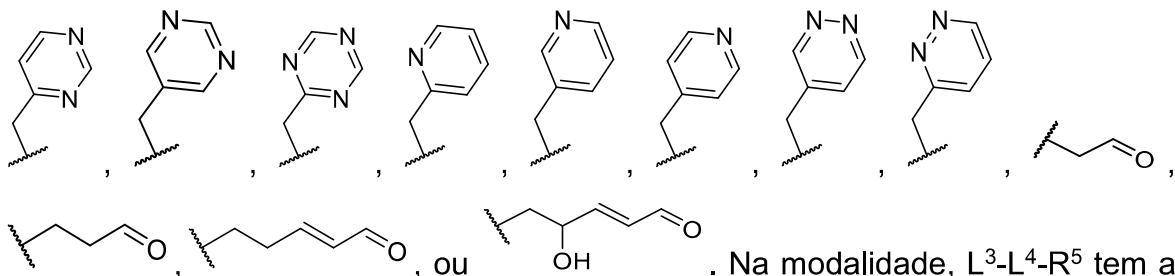
fórmula: . Na modalidade, L⁴-R⁵ tem a fórmula: . Na

modalidade, $L^4\text{-}R^5$ tem a fórmula: . Na modalidade, $L^4\text{-}R^5$ tem a

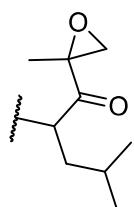
fórmula: . Na modalidade, $L^4\text{-}R^5$ tem a fórmula: .

[0309] Nas modalidades, $L^3\text{-}L^4\text{-}R^5$ tem a fórmula:

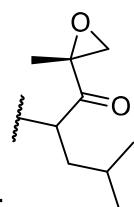




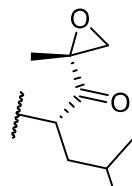
fórmula:



. Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:

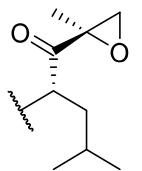


. Na modalidade,

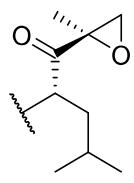


$L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:

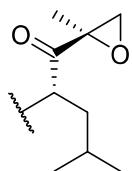
. Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:.



Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:.

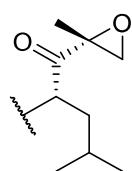


Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$

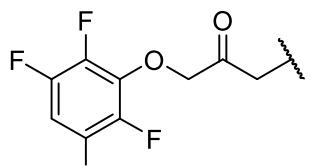


tem a fórmula:.

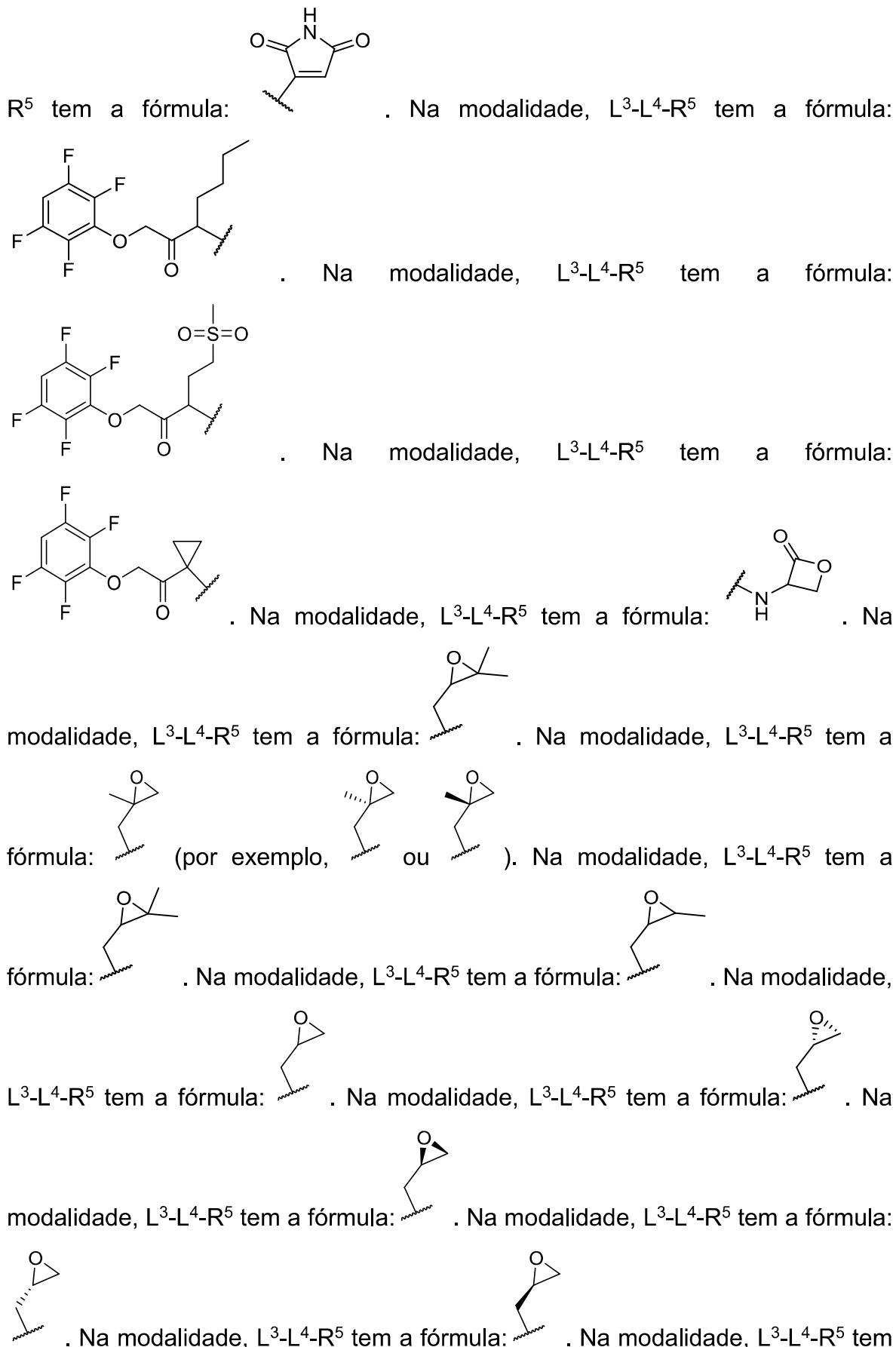
. Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:.

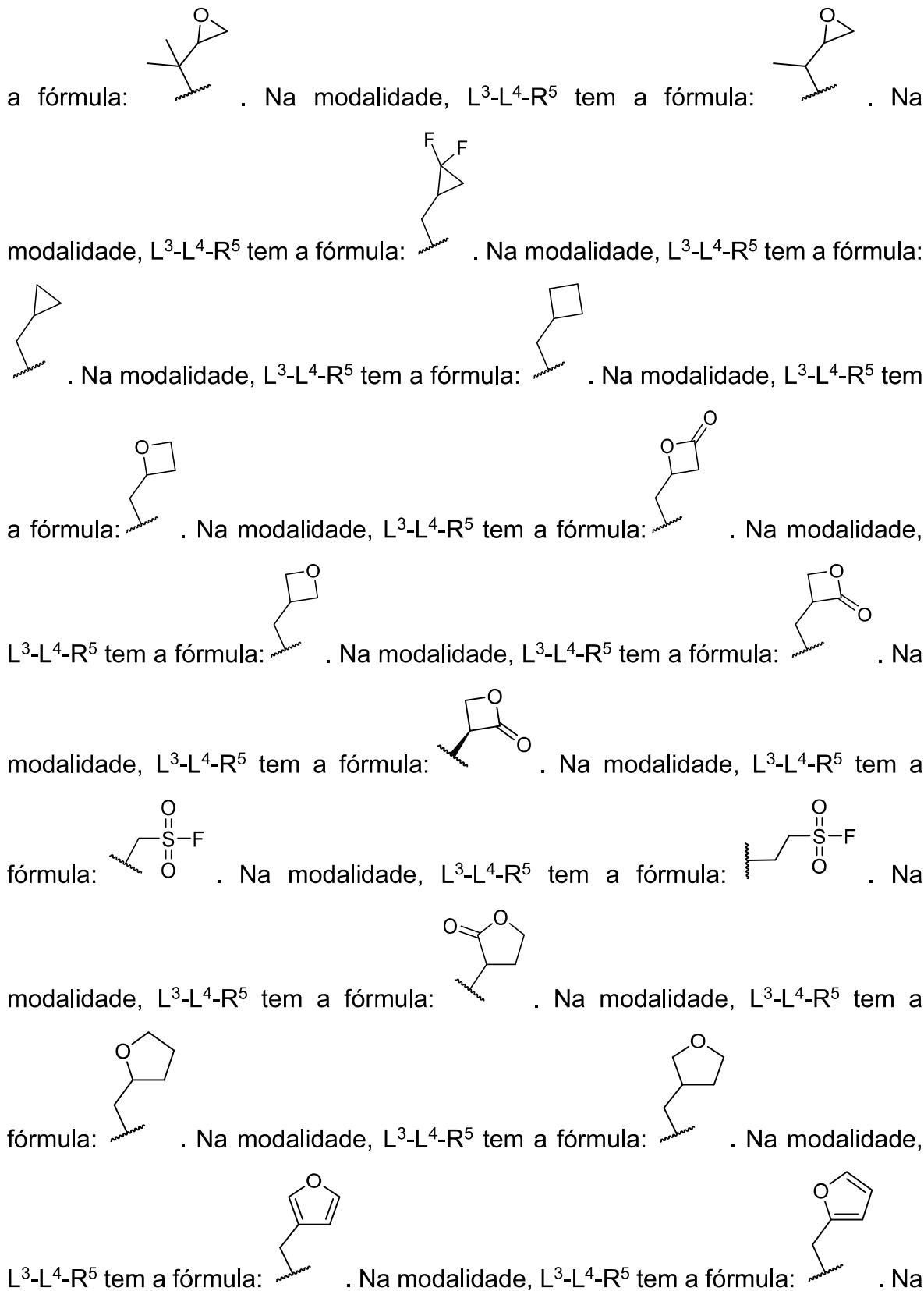


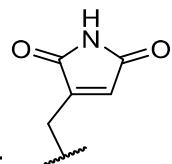
modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



. Na modalidade, L^3-L^4-

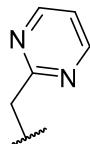




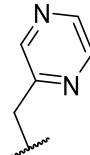


modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:

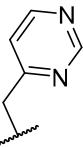
. Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a



fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



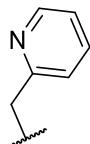
. Na modalidade,



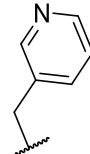
$L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



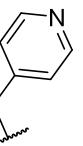
. Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



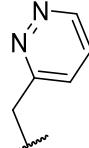
. Na modalidade,



$L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



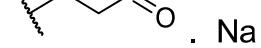
. Na



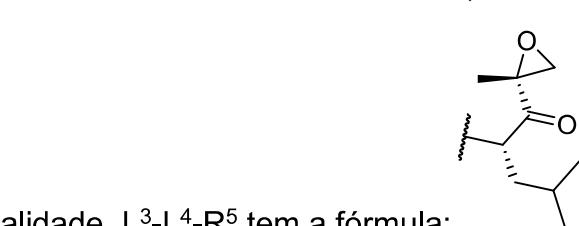
modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a



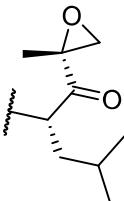
fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem



a fórmula: . Na modalidade, $L^3-L^4-R^5$ tem a fórmula:



[0310] Nas modalidades, R⁵ é independentemente hidrogênio, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros) ou E.

[0311] Nas modalidades, R⁵ é independentemente hidrogênio, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆, ou C₅-C₆).

substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 to 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0312] Nas modalidades, R⁵ é independentemente C₁-C₆ alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, C₃-C₆ cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, fenila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída.

[0313] Nas modalidades, R⁵ é independentemente heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída.

[0314] Nas modalidades, R⁵ é independentemente heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros; opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentes, grupos substituintes de tamanho limitado, ou grupos substituintes inferiores.

[0315] Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é alquila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂). Nas modalidades, R⁵ é alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂).

[0316] Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heteroalquila não substituída (por exemplo, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros).

[0317] Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é uma cicloalquila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆). Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆).

[0318] Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída (por exemplo,

substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é uma heterocicloalquila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída ou não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros).

[0319] Nas modalidades, R⁵ é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é uma arila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é arila substituída ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R⁵ é arila substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila). Nas modalidades, R⁵ é uma arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ ou fenila).

[0320] Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior). Nas modalidades, R⁵ é uma heteroarila não substituída. Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída ou não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heteroarila não substituída (por exemplo, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0321] Nas modalidades, R⁵ é independentemente alquila substituída ou não

substituída por R¹³ (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros, ou 2 a 4 membros), cicloalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros).

[0322] Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila). Nas modalidades, R⁵ é alquila substituída por R¹³ (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila). Nas modalidades, R⁵ é uma alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila).

[0323] Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros). Nas modalidades, R⁵ é heteroalquila substituída por R¹³ (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heteroalquila não substituída (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros).

[0324] Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila). Nas modalidades, R⁵ é cicloalquila substituída por R¹³ (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila). Nas modalidades, R⁵ é uma cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila).

[0325] Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é heterocicloalquila substituída por R¹³ (por exemplo,

heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heterocicloalquila não substituída (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros).

[0326] Nas modalidades, R⁵ é arila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila). Nas modalidades, R⁵ é arila substituída por R¹³ (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila). Nas modalidades, R⁵ é uma arila não substituída por (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila).

[0327] Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída ou não substituída por R¹³ (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é heteroarila substituída por R¹³ (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R⁵ é uma heteroarila não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros).

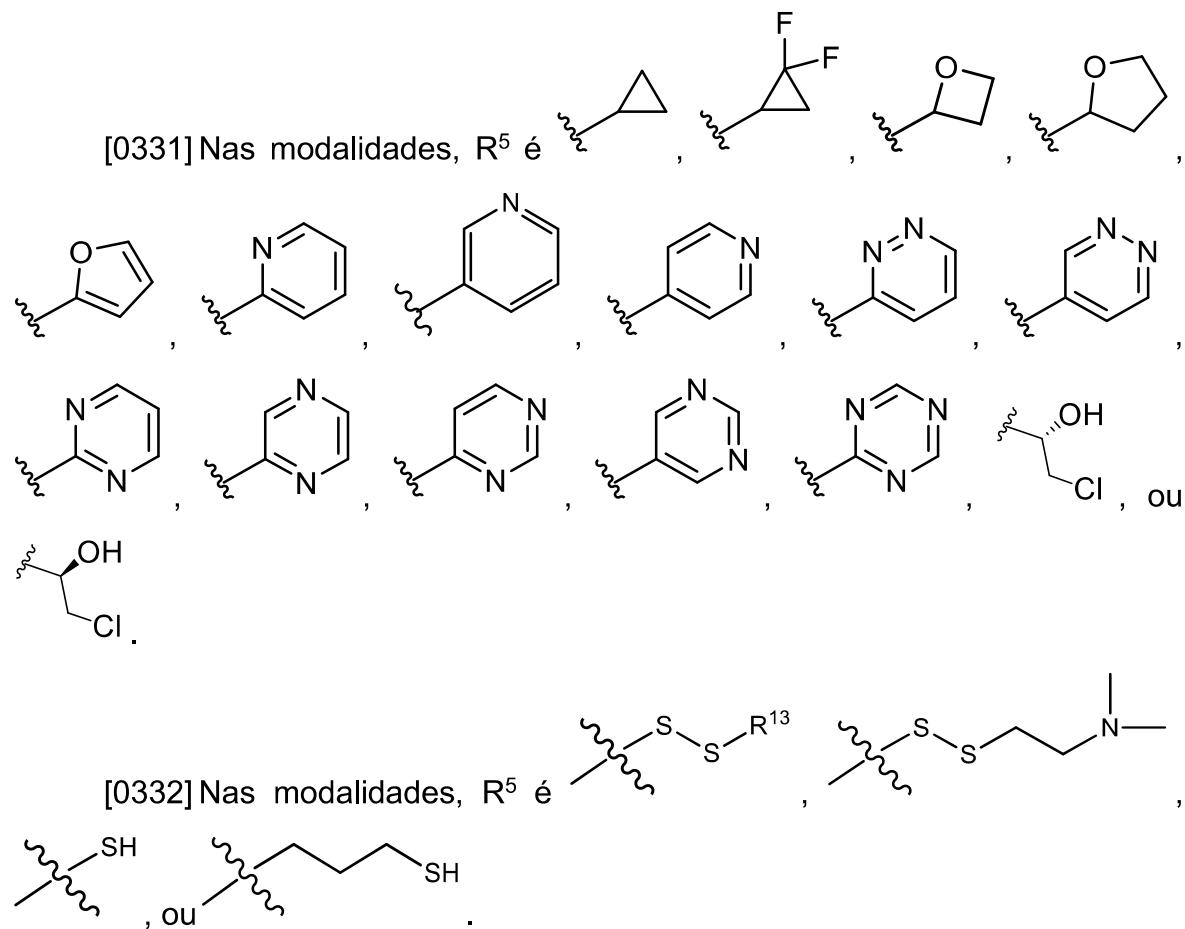
[0328] R¹³ é independentemente hidrogênio, oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NNHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -N₃, -OR¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, alquila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros), cicloalquila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila substituída ou não substituída por R¹⁴ (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5

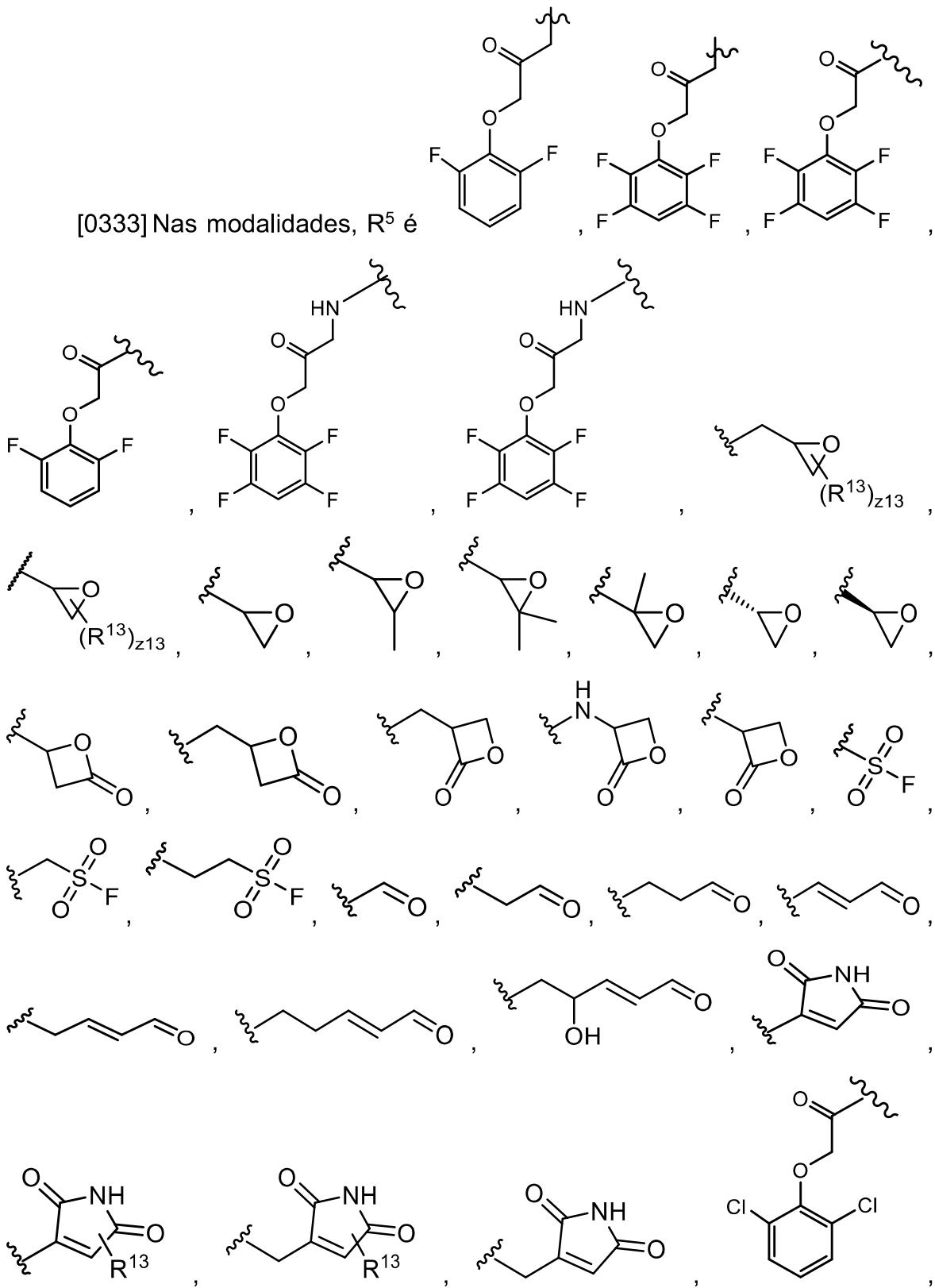
a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros). Nas modalidades, R¹³ é independentemente oxo, halogênio (por exemplo, -F), metila não substituída, etila não substituída, propila não substituída, butila não substituída, C₅ alquila não substituída ou C₆ alquila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente oxo. Nas modalidades, R¹³ é independentemente halogênio (por exemplo, -F). Nas modalidades, R¹³ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente C₅ alquila não substituída. Nas modalidades, R¹³ é independentemente C₆ alquila não substituída.

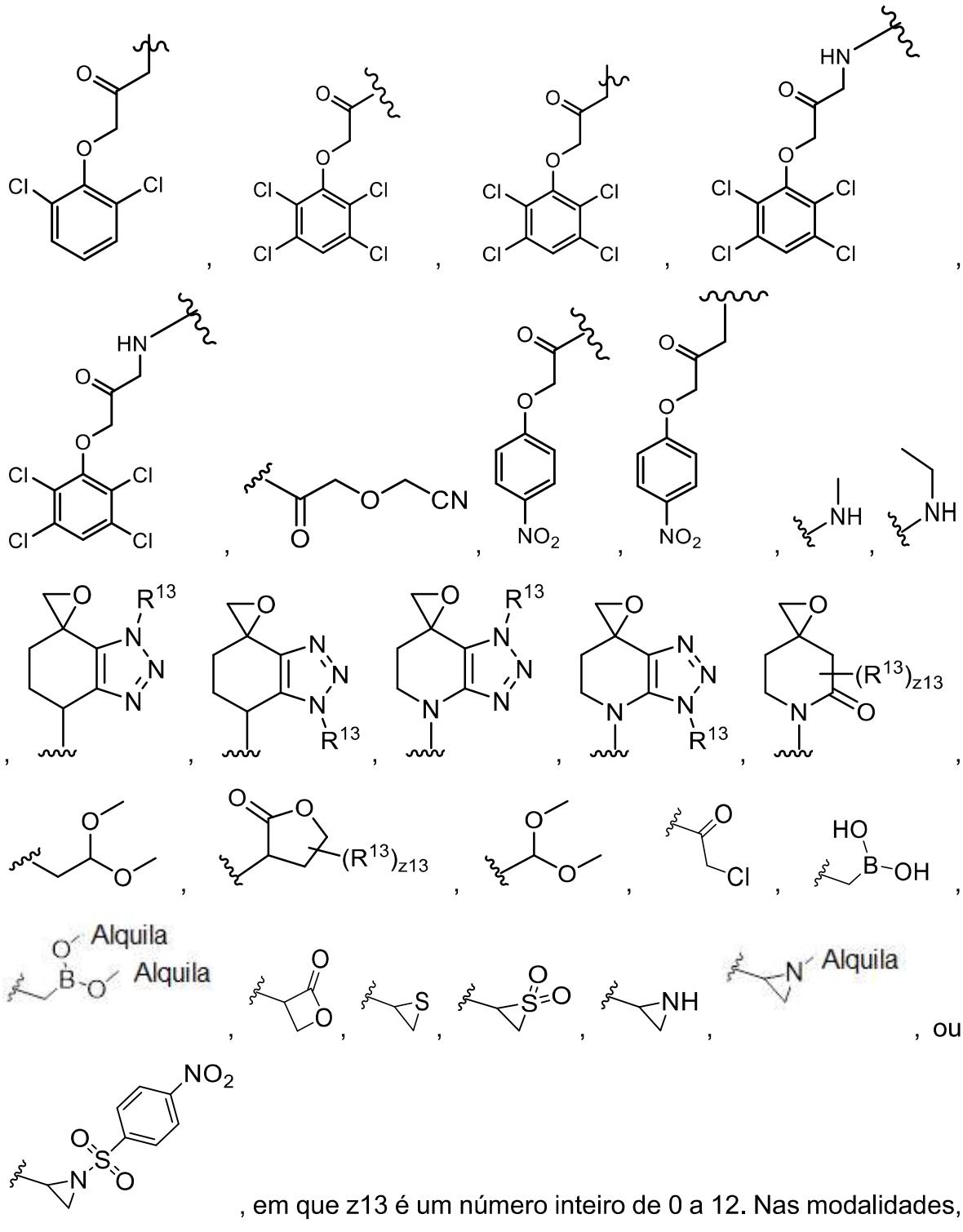
[0329] R¹⁴ é independentemente oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -, CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NNHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NNNH₂, -, NHC(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -N₃, alquila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros), cicloalquila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila substituída ou não substituída por R¹⁵ (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros).

[0330] R¹⁵ é independentemente hidrogênio, oxo, halogênio, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NNHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NNNH₂, -, H₂,

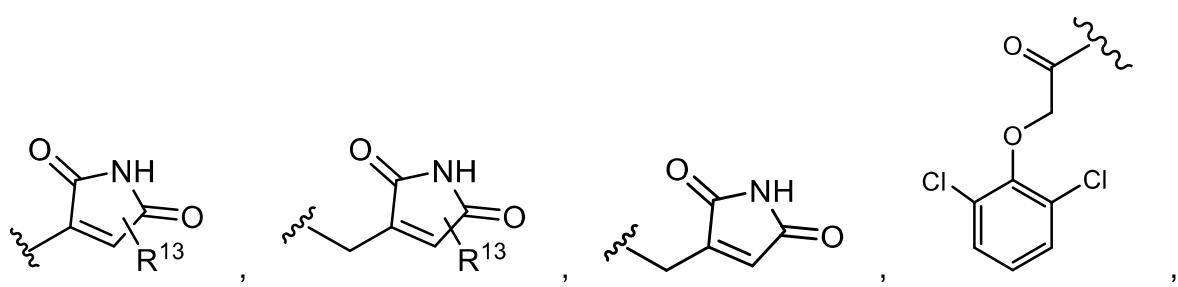
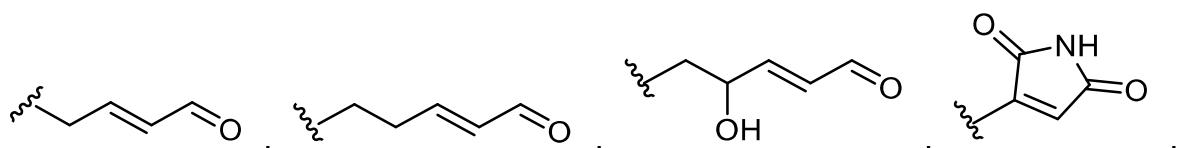
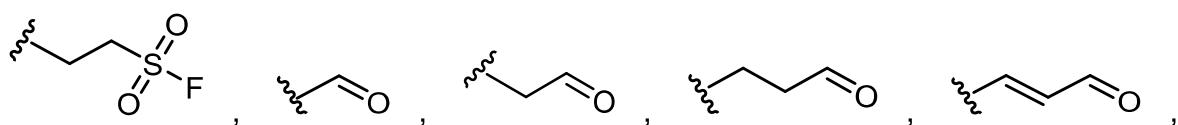
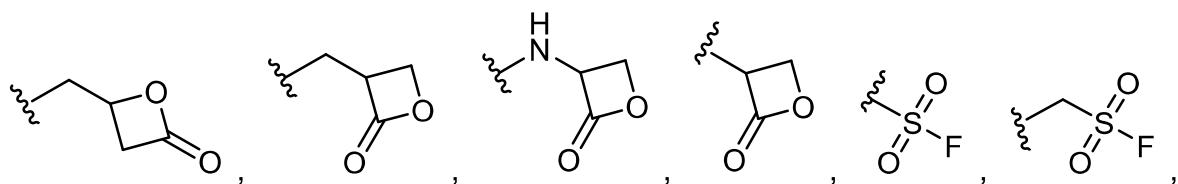
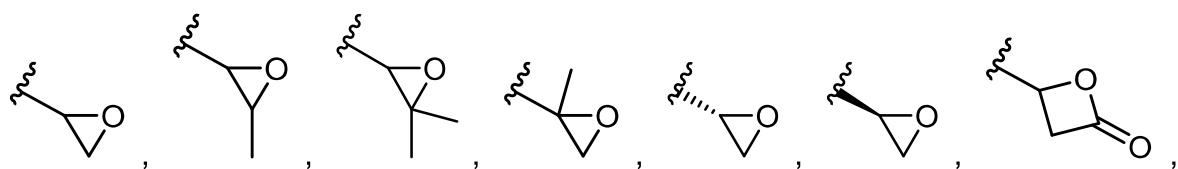
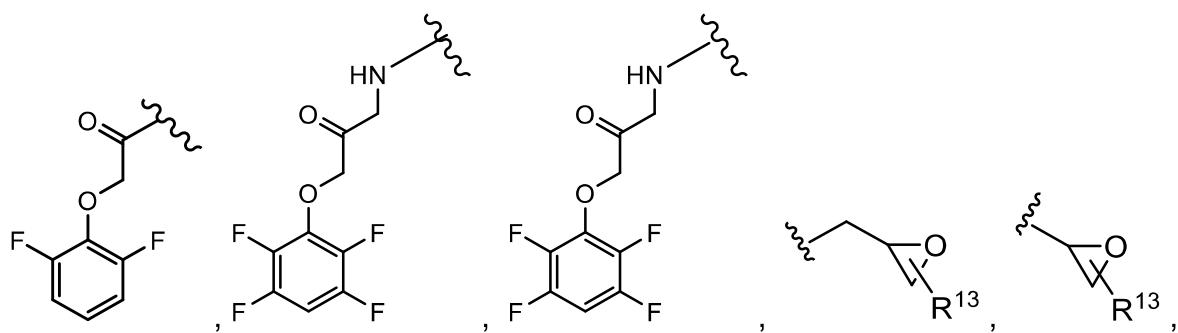
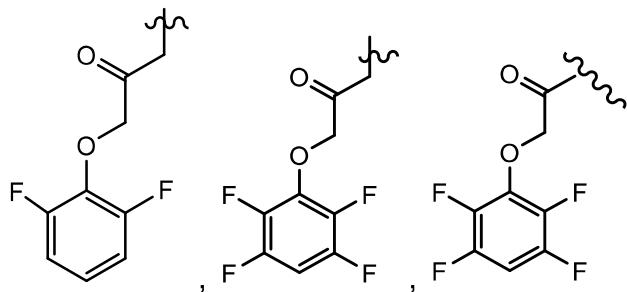
NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCF₃, -OCl₃, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂F, -OCH₂I, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHF₂, -OCHI₂, alquila não substituída (por exemplo, C₁-C₈ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila), heteroalquila não substituída (por exemplo, heteroalquila de 2 a 8 membros, heteroalquila de 2 a 6 membros ou heteroalquila de 2 a 4 membros), cicloalquila não substituída (por exemplo, C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquila ou C₅-C₆ cicloalquila), heterocicloalquila não substituída (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros), arila não substituída (por exemplo, C₆-C₁₀ arila, C₁₀ arila, ou fenila), ou heteroarila não substituída (por exemplo, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarila de 5 a 9 ou heteroarila de 5 a 6 membros).

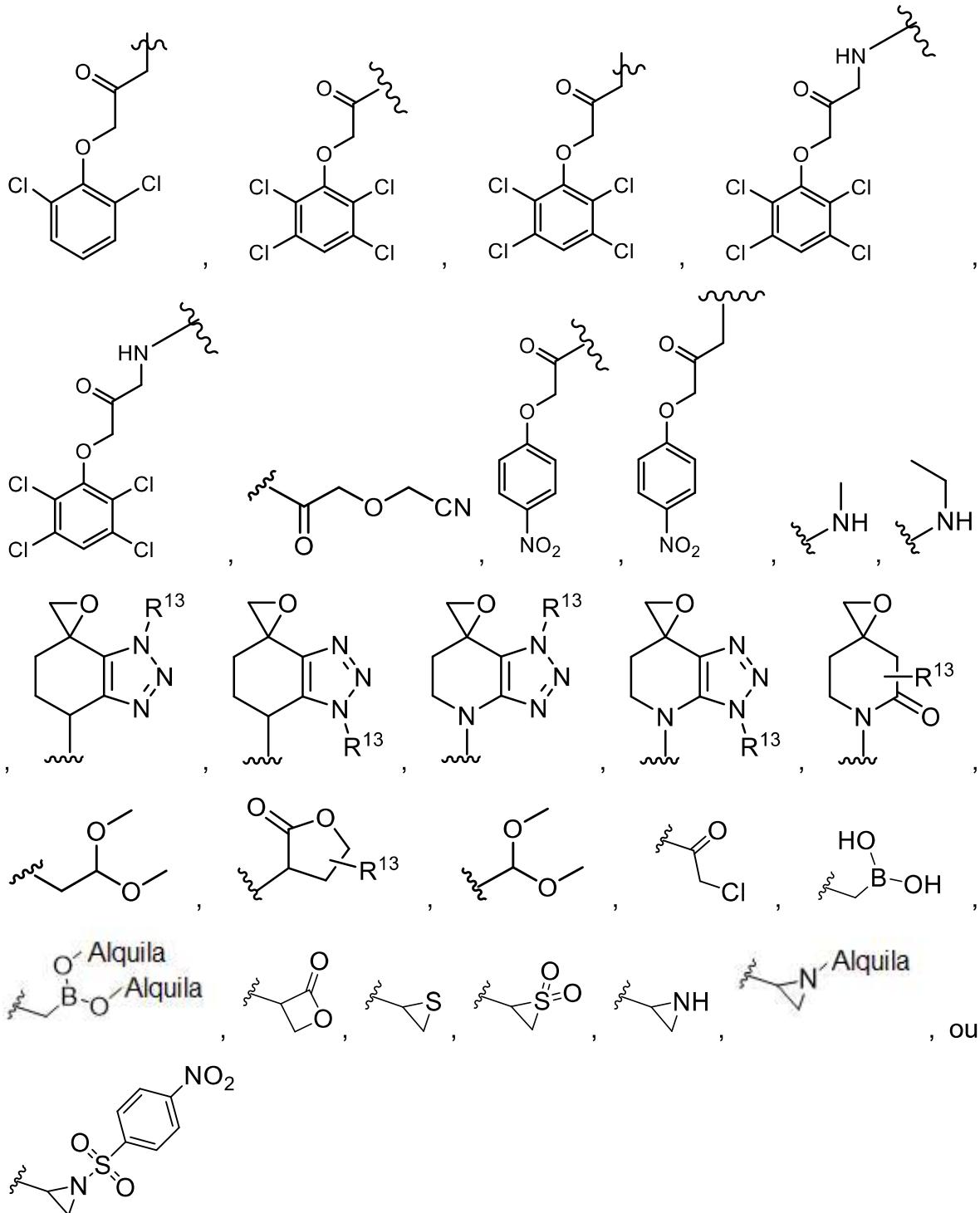




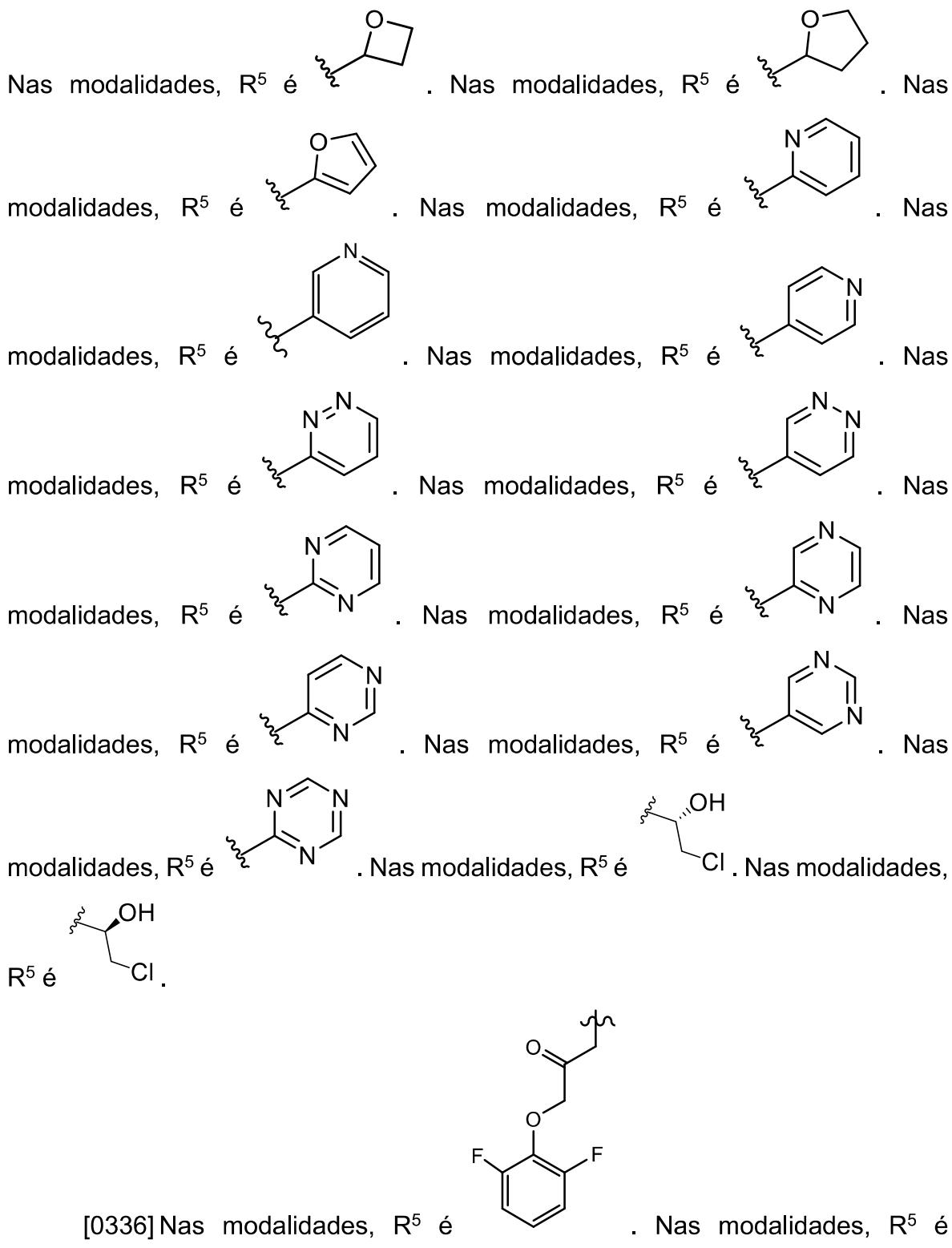


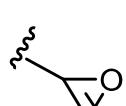
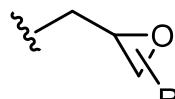
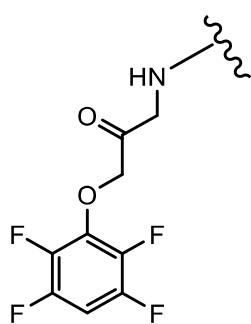
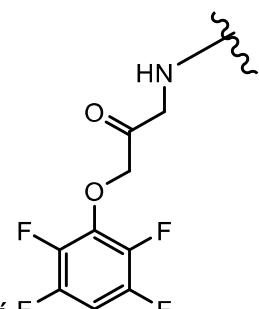
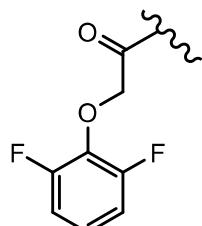
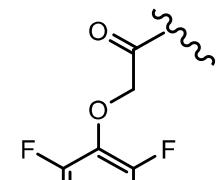
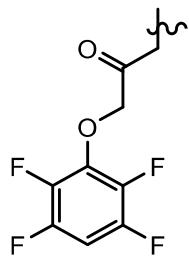
[0334] Nas modalidades, R⁵ é





[0335] Nas modalidades, R^5 é . Nas modalidades, R^5 é .





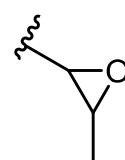
. Nas modalidades, R⁵ é

. Nas modalidades, R⁵ é

Nas modalidades, R⁵ é

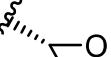


. Nas modalidades, R⁵ é

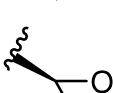


. Nas

modalidades, R⁵ é

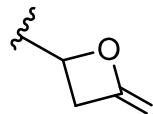


. Nas modalidades, R⁵ é

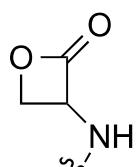


. Nas modalidades,

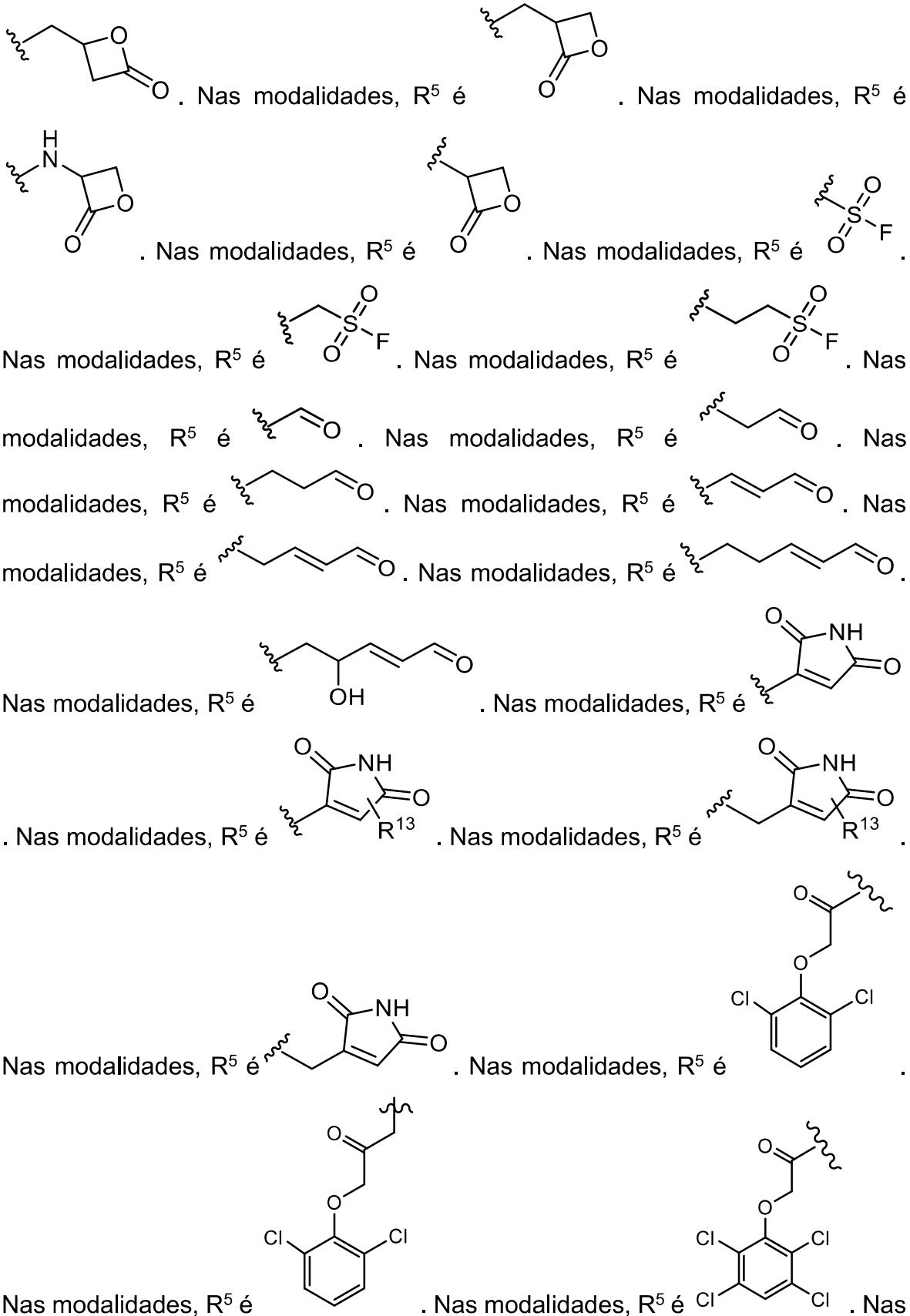
R⁵ é

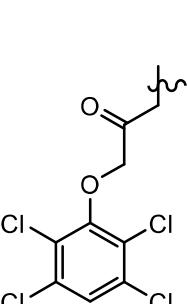


. Nas modalidades, R⁵ é

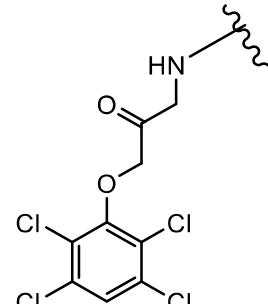


. Nas modalidades, R⁵ é

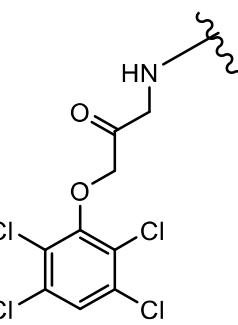




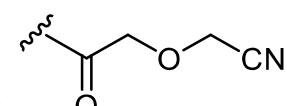
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



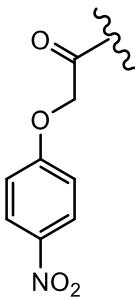
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



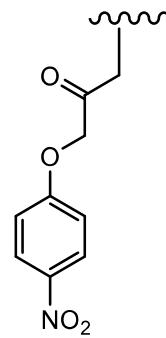
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



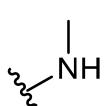
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



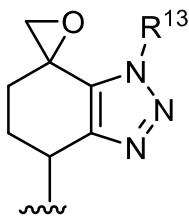
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



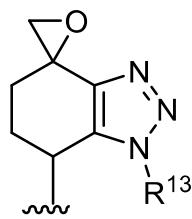
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas



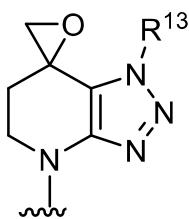
modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é



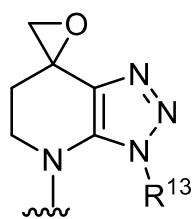
. Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é



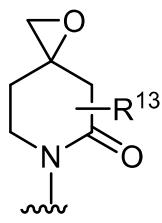
. Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é



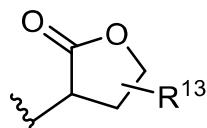
. Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é



. Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é . Nas modalidades, R⁵ é



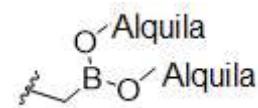
Nas modalidades, R^5 é



Nas modalidades, R^5 é



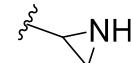
Nas modalidades, R^5 é



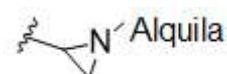
Nas modalidades, R^5 é



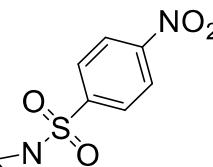
R^5 é



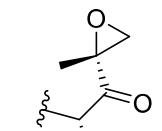
Nas modalidades, R^5 é



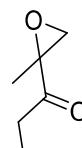
Nas modalidades, R^5 é



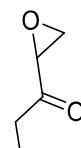
Nas modalidades, R^5



é



Nas modalidades, R^5 é



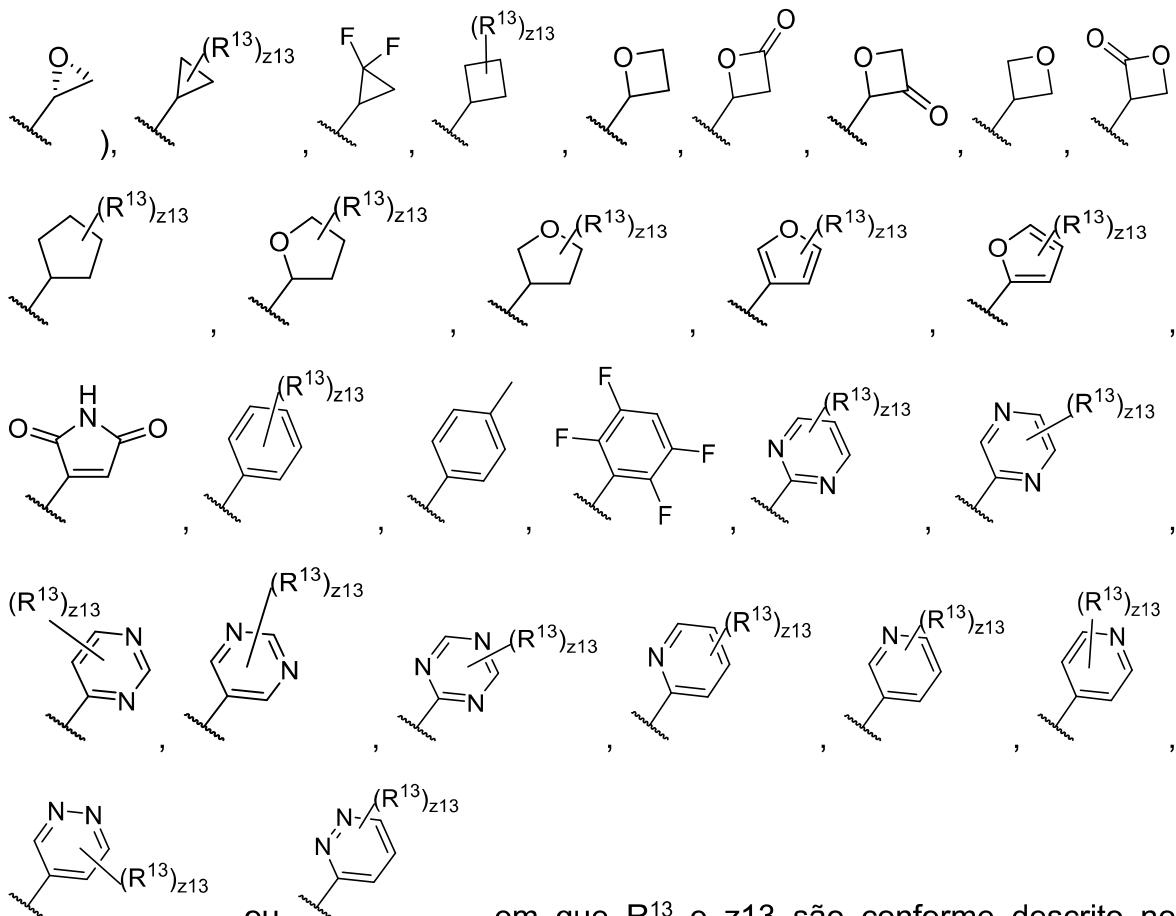
Nas modalidades, R^5 é



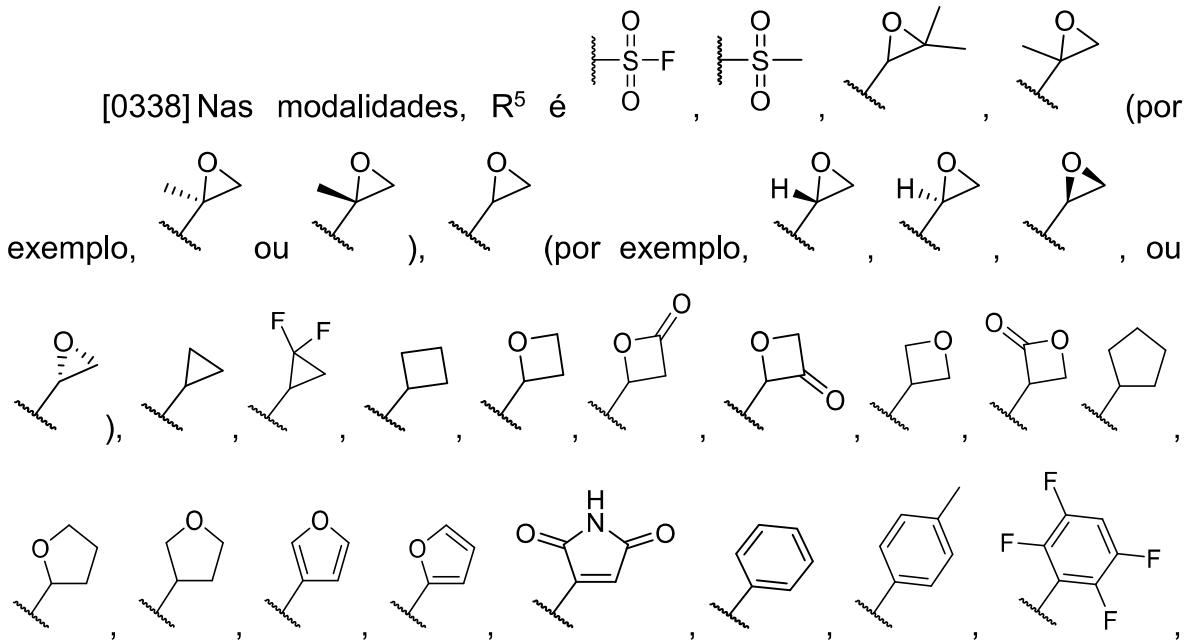
modalidades, R^5 é

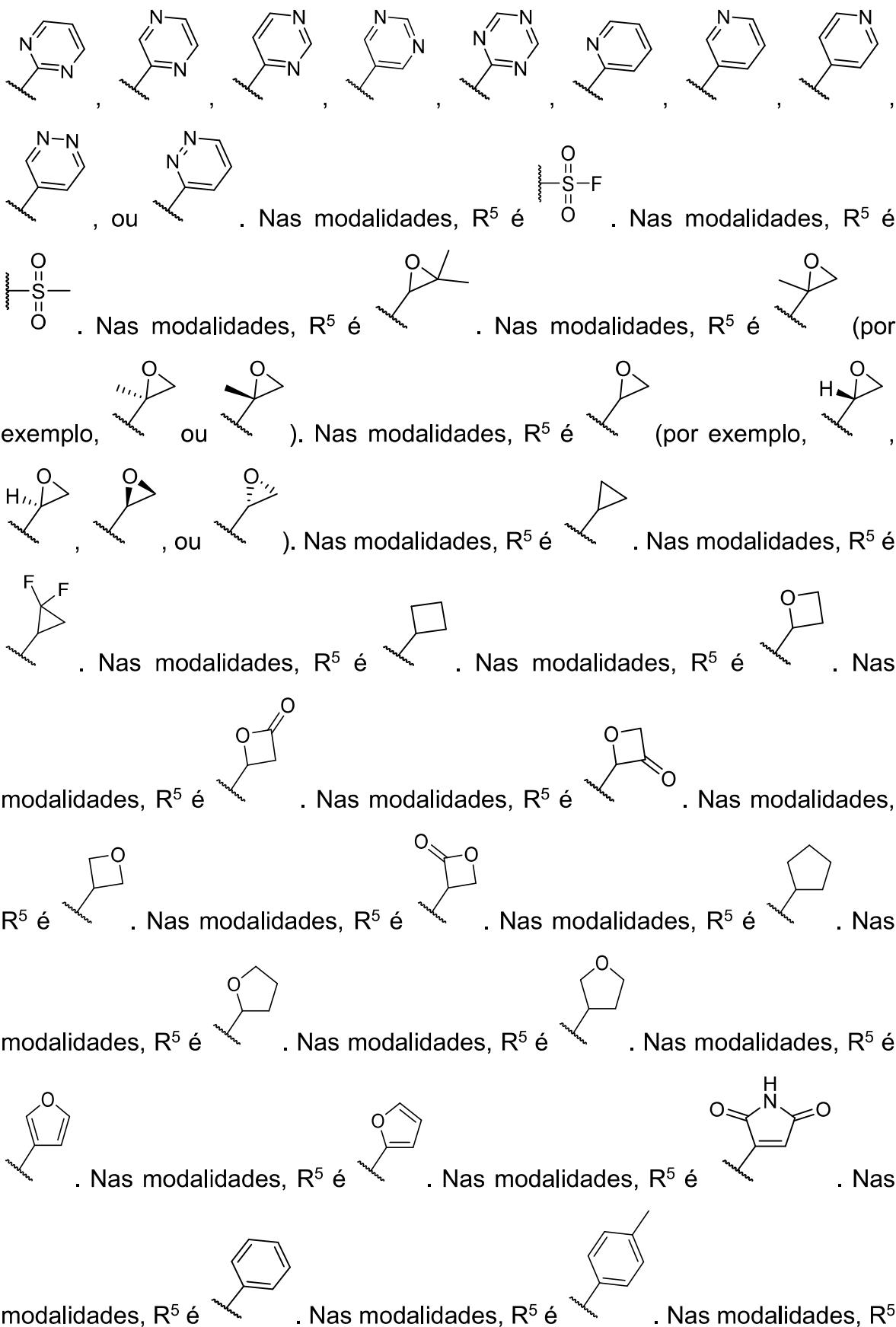
[0337] Nas modalidades, R^5 é , , , , (por

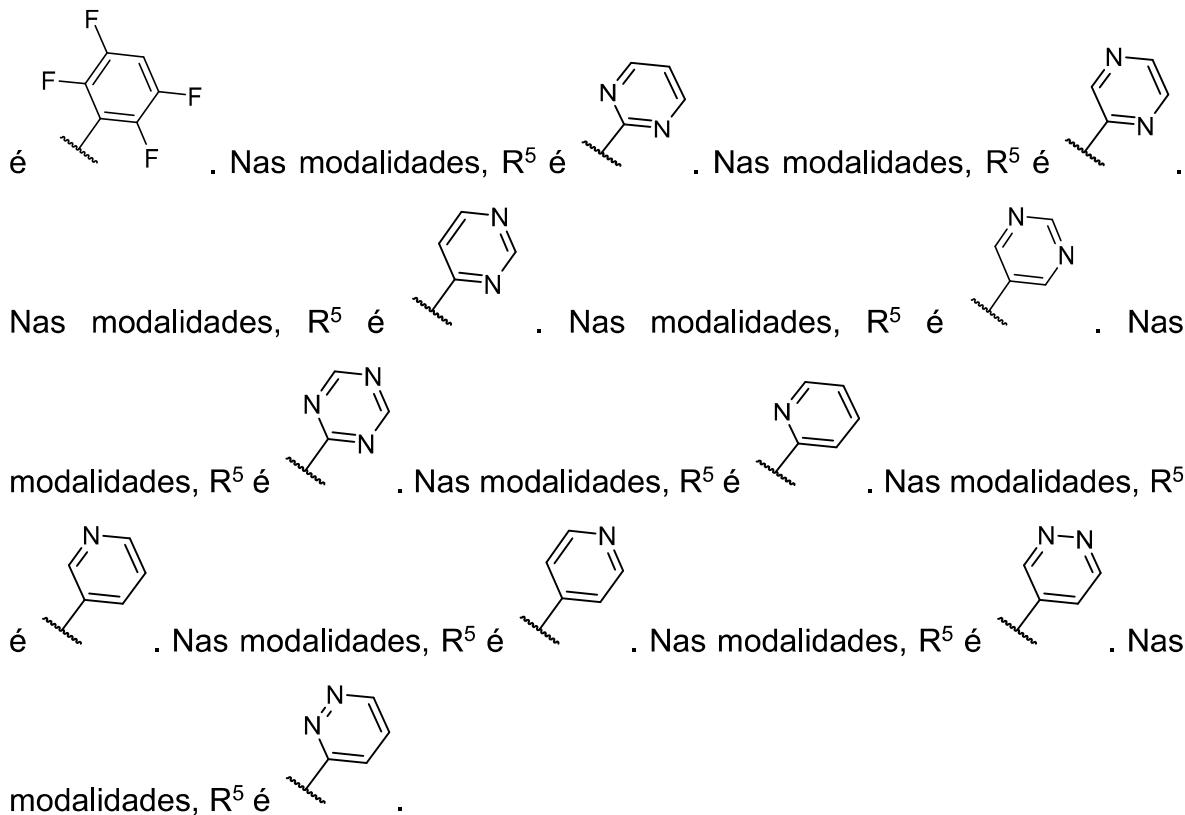
exemplo, , ou , , (por exemplo, , , , ou



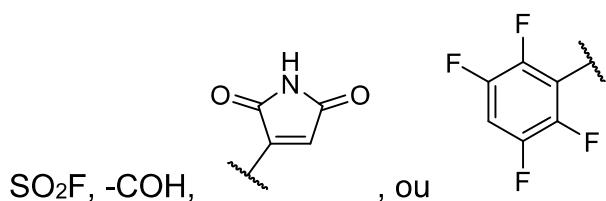
, ou , em que R^{13} e z_{13} são conforme descrito no presente documento, incluindo as modalidades.



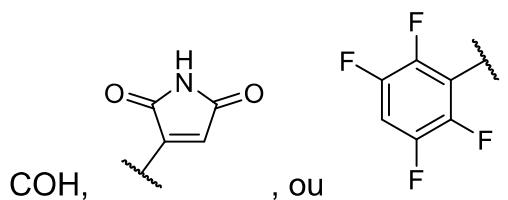




[0339] Nas modalidades, R⁵ é oziranila substituída ou não substituída, oxetanila substituída ou não substituída, furanila substituída ou não substituída, pirazinila substituída ou não substituída, pirimidinila substituída ou não substituída, triazinila substituída ou não substituída, piridazinila substituída ou não substituída, piridinila substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída, -

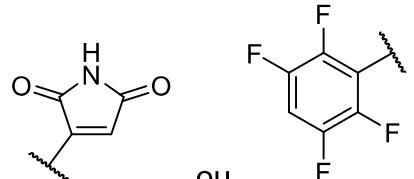


[0340] Nas modalidades, R⁵ é oziranila substituída, oxetanila substituída, furanila substituída, pirazinila substituída, pirimidinila substituída, triazinila substituída, piridazinila substituída, piridinila substituída, fenila substituída, -SO₂F, -



[0341] Nas modalidades, R⁵ é oziranila não substituída, oxetanila não

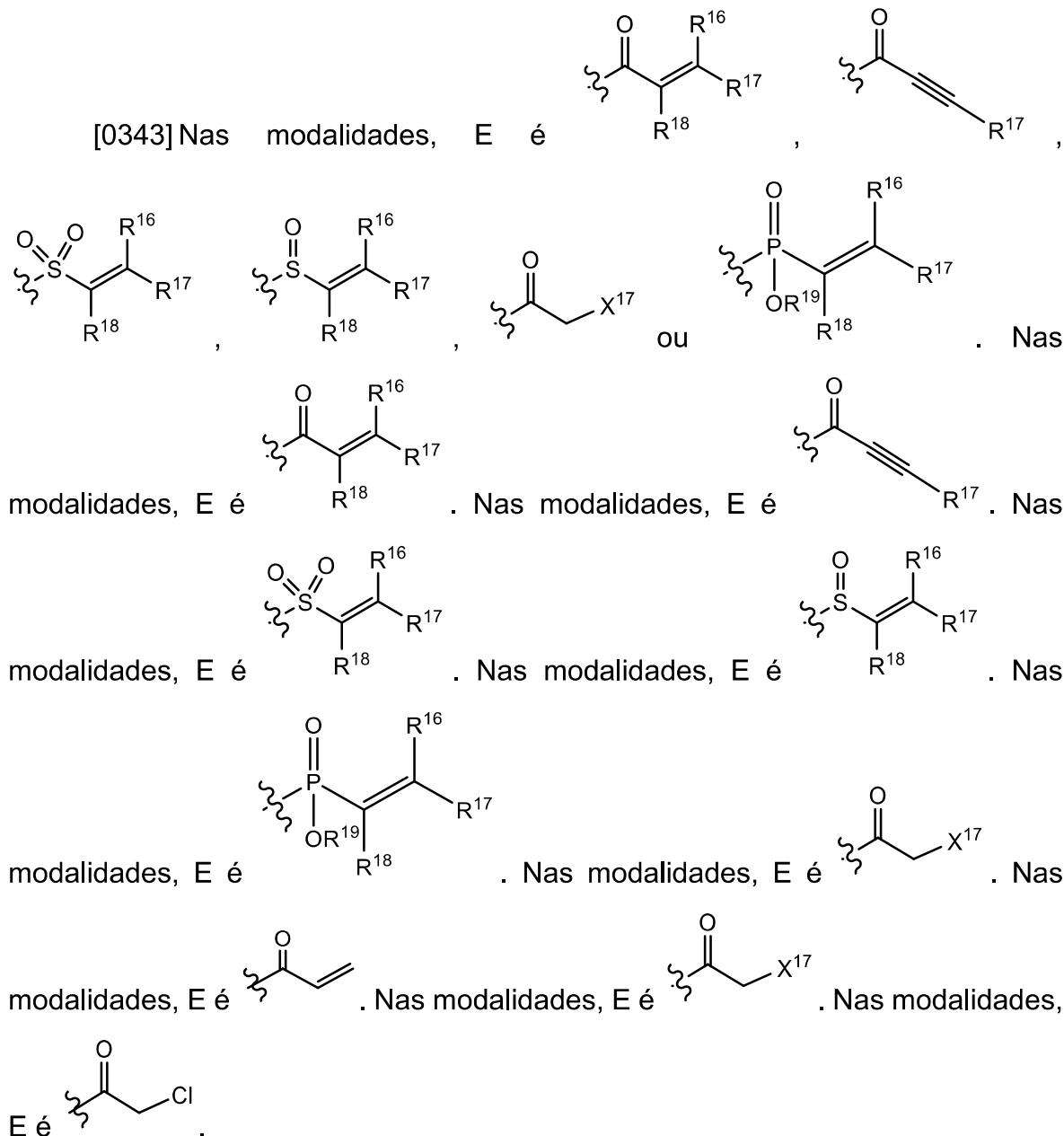
substituída, furanila não substituída, pirazinila não substituída, pirimidinila não substituída, triazinila não substituída, piridazinila não substituída, piridinila não substituída, fenila não substituída, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{COH}$,



substituída, fenila não substituída, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{COH}$,

, ou

[0342] Nas modalidades, R^5 é E. Nas modalidades, E é uma porção de ligação covalente de histidina.



[0344] R^{16} é independentemente hidrogênio, halogênio, CX^{16}_3 , $-\text{CHX}^{16}{}_2$, -

CH_2X^{16} , -CN, -SO₂Cl, -SO_{n16}R^{16D}, -SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}, -NHNR^{16A}R^{16B}, -ONR^{16A}R^{16B}, -NHC=(O)NHNR^{16A}R^{16B}, -NHC(O)NR^{16A}R^{16B}, -N(O)_{m16}, -NR^{16A}R^{16B}, -C(O)R^{16C}, -C(O)-OR^{16C}, -C(O)NR^{16A}R^{16B}, -OR^{16D}, -NR^{16A}SO₂R^{16D}, -NR^{16A}C(O)R^{16C}, -NR^{16A}C(O)OR^{16C}, -NR^{16A}OR^{16C}, -OCX¹⁶₃, -OCHX¹⁶₂, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0345] R¹⁷ é independentemente hidrogênio, halogênio, CX¹⁷₃, -CHX¹⁷₂, -CH₂X¹⁷, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n17}R^{17D}, -SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}, -NHNR^{17A}R^{17B}, -ONR^{17A}R^{17B}, -NHC=(O)NHNR^{17A}R^{17B}, -NHC(O)NR^{17A}R^{17B}, -N(O)_{m17}, -NR^{17A}R^{17B}, -C(O)R^{17C}, -C(O)-OR^{17C}, -C(O)NR^{17A}R^{17B}, -OR^{17D}, -NR^{17A}SO₂R^{17D}, -NR^{17A}C(O)R^{17C}, -NR^{17A}C(O)OR^{17C}, -NR^{17A}OR^{17C}, -OCX¹⁷₃, -OCHX¹⁷₂, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

C_{12} , C_{1-C_8} , C_{1-C_6} , C_{1-C_4} ou C_{1-C_2}), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0346] R^{18} é independentemente hidrogênio, halogênio, CX^{18}_3 , $-CHX^{18}{}_2$, $-CH_2X^{18}$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n18}R^{18D}$, $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$, $-NHNR^{18A}R^{18B}$, $-ONR^{18A}R^{18B}$, $-NHC=(O)NHNR^{18A}R^{18B}$, $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$, $-N(O)_{m18}$, $-NR^{18A}R^{18B}$, $-C(O)R^{18C}$, $-C(O)-OR^{18C}$, $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$, $-OR^{18D}$, $-NR^{18A}SO_2R^{18D}$, $-NR^{18A}C(O)R^{18C}$, $-NR^{18A}C(O)OR^{18C}$, $-NR^{18A}OR^{18C}$, $-OCX^{18}_3$, $-OCHX^{18}{}_2$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, $C_{1-C_{20}}$, $C_{1-C_{12}}$, C_{1-C_8} , C_{1-C_6} , C_{1-C_4} ou C_{1-C_2}), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6),

heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0347] R¹⁹ é independentemente hidrogênio, halogênio, CX¹⁹₃, -CHX¹⁹₂, -CH₂X¹⁹, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n19}R^{19D}, -SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}, -NHNR^{19A}R^{19B}, -ONR^{19A}R^{19B}, -NHC=(O)NHNR^{19A}R^{19B}, -NHC(O)NR^{19A}R^{19B}, -N(O)_{m19}, -NR^{19A}R^{19B}, -C(O)R^{19C}, -C(O)-OR^{19C}, -C(O)NR^{19A}R^{19B}, -OR^{19D}, -NR^{19A}SO₂R^{19D}, -NR^{19A}C(O)R^{19C}, -NR^{19A}C(O)OR^{19C}, -NR^{19A}OR^{19C}, -OCX¹⁹₃, -OCHX¹⁹₂, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ou C₁-C₂), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ ou C₅-C₆), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte,

substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros). R^{16A} , R^{16B} , R^{16C} , R^{16D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , R^{18A} , R^{18B} , R^{18C} , R^{18D} , R^{19A} , R^{19B} , R^{19C} , e R^{19D} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCX_3$, $-OCHX_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 ou C_1-C_2), heteroalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 2 a 20 membros, 2 a 12 membros, 2 a 8 membros, 2 a 6 membros, 4 a 6 membros, 2 a 3 membros ou 4 a 5 membros), cicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 ou C_5-C_6), heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros), arila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , ou fenila), ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0348] Os substituintes de R^{16A} e R^{16B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo

substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{17A} e R^{17B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{18A} e R^{18B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros); os substituintes de R^{19A} e R^{19B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 3 a 10 membros, 3 a 8 membros, 3 a 6 membros, 4 a 6 membros, 4 a 5 membros ou 5 a 6 membros) ou heteroarila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída (por exemplo, 5 a 12 membros, 5 a 10 membros, 5 a 9 membros ou 5 a 6 membros).

[0349] Cada X, X¹⁶, X¹⁷, X¹⁸ e X¹⁹ é independentemente –F, -Cl, -Br, ou –I. Os símbolos n16, n17, n18, n19, v16, v17, v18 e v19 são, independentemente, um número inteiro de 0 a 4. Os símbolos m16, m17, m18 e m19 são, independentemente, um número inteiro de 1 a 2. Nas modalidades, R¹⁸ é –CN. Nas

modalidades, R¹⁶ é metila não substituída. Nas modalidades, R¹⁷ é metila não substituída. Nas modalidades, R¹⁸ é metila não substituída. Nas modalidades, R¹⁹ é metila não substituída. Nas modalidades, R¹⁸ é hidrogênio. Nas modalidades, R¹⁶ é hidrogênio. Nas modalidades, R¹⁷ é hidrogênio. Nas modalidades, R¹⁹ é hidrogênio.

[0350] X pode ser independentemente –F. X pode ser independentemente –Cl. X pode ser independentemente –Br. X pode ser independentemente –I. X¹⁶ pode ser independentemente –F. X¹⁶ pode ser independentemente –Cl. X¹⁶ pode ser independentemente –Br. X¹⁶ pode ser independentemente –I. X¹⁷ pode ser independentemente –F. X¹⁷ pode ser independentemente –Cl. X¹⁷ pode ser independentemente –Br. X¹⁷ pode ser independentemente –I. X¹⁸ pode ser independentemente –F. X¹⁸ pode ser independentemente –Cl. X¹⁸ pode ser independentemente –Br. X¹⁸ pode ser independentemente –I. X¹⁹ pode ser independentemente –F. X¹⁹ pode ser independentemente –Cl. X¹⁹ pode ser independentemente –Br. X¹⁹ pode ser independentemente –I.

[0351] n16 pode ser independentemente 0. n16 pode ser independentemente 1. n16 pode ser independentemente 2. n16 pode ser independentemente 3. n16 pode ser independentemente 4. n17 pode ser independentemente 0. n17 pode ser independentemente 1. n17 pode ser independentemente 2. n17 pode ser independentemente 3. n17 pode ser independentemente 4. n18 pode ser independentemente 0. n18 pode ser independentemente 1. n18 pode ser independentemente 2. n18 pode ser independentemente 3. n18 pode ser independentemente 4. n19 pode ser independentemente 0. n19 pode ser independentemente 1. n19 pode ser independentemente 2. n19 pode ser independentemente 3. n19 pode ser independentemente 4.

[0352] v16 pode ser independentemente 0. v16 pode ser independentemente 1. v16 pode ser independentemente 2. v16 pode ser independentemente 3. v16 pode ser independentemente 4. v17 pode ser independentemente 0. v17 pode ser independentemente 1. v17 pode ser independentemente 2. v17 pode ser independentemente 3. v17 pode ser independentemente 4. v18 pode ser independentemente 0. v18 pode ser independentemente 1. v18 pode ser

independentemente 2. v18 pode ser independentemente 3. v18 pode ser independentemente 4. v19 pode ser independentemente 0. v19 pode ser independentemente 1. v19 pode ser independentemente 2. v19 pode ser independentemente 3. v19 pode ser independentemente 4.

[0353]m16 pode ser independentemente 1. m16 pode ser independentemente 2. m17 pode ser independentemente 1. m17 pode ser independentemente 2. m18 pode ser independentemente 1. m18 pode ser independentemente 2. m19 pode ser independentemente 1. m19 pode ser independentemente 2.

[0354] Nas modalidades, R¹⁶ é hidrogênio. Nas modalidades, R¹⁶ é halogênio. Nas modalidades, R¹⁶ é ter-butila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é –CH₂Ph. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente -F. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente -Cl. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente -Br. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente -I. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente -CF₃. Nas modalidades, R¹⁶ é uma isopropila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R¹⁶ é independentemente halogênio. Nas

modalidades, R^{16} é independentemente $-CX^{16}3$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-CHX^{16}2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-CH_2X^{16}$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-CN$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-OH$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-COOH$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NO_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-SH$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-SO_3H$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-SO_4H$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-SO_2NH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHNH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-ONH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHC(O)NHNH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHC(O)NH_2$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHSO_2H$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHC(O)H$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-NHOH$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-OCX^{16}3$. Nas modalidades, R^{16} é independentemente $-OCHX^{16}2$.

[0355] Nas modalidades, R^{16A} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{16A} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{16A} é $-CN$. Nas modalidades, R^{16A} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{16A} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{16A} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{16A} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{16A} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{16A} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{16A} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{16A} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{16A} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{16A} é terc-butila não substituída.

[0356] Nas modalidades, R^{16B} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{16B} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{16B} é $-CN$. Nas modalidades, R^{16B} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{16B} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{16B} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{16B} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{16B} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{16B} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{16B} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{16B} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{16B} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{16B} é terc-butila não substituída.

[0357] Nas modalidades, R^{16C} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{16C} é $-CX_3$.

Nas modalidades, R^{16C} é -CN. Nas modalidades, R^{16C} é -COOH. Nas modalidades, R^{16C} é -CONH₂. Nas modalidades, R^{16C} é -CHX₂. Nas modalidades, R^{16C} é -CH₂X. Nas modalidades, R^{16C} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{16C} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{16C} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{16C} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{16C} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{16C} é terc-butila não substituída.

[0358] Nas modalidades, R^{16D} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{16D} é -CX₃. Nas modalidades, R^{16D} é -CN. Nas modalidades, R^{16D} é -COOH. Nas modalidades, R^{16D} é -CONH₂. Nas modalidades, R^{16D} é -CHX₂. Nas modalidades, R^{16D} é -CH₂X. Nas modalidades, R^{16D} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{16D} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{16D} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{16D} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{16D} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{16D} é terc-butila não substituída.

[0359] Nas modalidades, R^{17} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{17} é halogênio. Nas modalidades, R^{17} é ter-butila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é -CH₂Ph. Nas modalidades, R^{17} é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente -F. Nas modalidades, R^{17} é independentemente -Cl. Nas modalidades, R^{17} é independentemente -Br. Nas modalidades, R^{17} é independentemente -I. Nas modalidades, R^{17} é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R^{17} é independentemente etóxi não substituída. Nas

modalidades, R^{17} é independentemente $-CF_3$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CCl_3$. Nas modalidades, R^{17} é uma isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R^{17} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CX^{17}_3$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CHX^{17}_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CH_2X^{17}$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CN$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-OH$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-COOH$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NO_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-SH$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-SO_3H$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-SO_4H$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-SO_2NH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHNH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-ONH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHC(O)NHNH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHC(O)NH_2$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHSO_2H$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHC(O)H$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHC(O)OH$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-NHOH$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-OCX^{17}_3$. Nas modalidades, R^{17} é independentemente $-OCHX^{17}_2$.

[0360] Nas modalidades, R^{17A} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{17A} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{17A} é $-CN$. Nas modalidades, R^{17A} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{17A} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{17A} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{17A} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{17A} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{17A} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{17A} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{17A} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17A} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{17A} é terc-butila não substituída.

[0361] Nas modalidades, R^{17B} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{17B} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{17B} é $-CN$. Nas modalidades, R^{17B} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{17B} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{17B} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{17B} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{17B} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{17B} é etila não

substituída. Nas modalidades, R^{17B} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{17B} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17B} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{17B} é terc-butila não substituída.

[0362] Nas modalidades, R^{17C} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{17C} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{17C} é $-CN$. Nas modalidades, R^{17C} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{17C} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{17C} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{17C} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{17C} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{17C} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{17C} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{17C} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17C} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{17C} é terc-butila não substituída.

[0363] Nas modalidades, R^{17D} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{17D} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{17D} é $-CN$. Nas modalidades, R^{17D} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{17D} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{17D} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{17D} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{17D} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{17D} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{17D} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{17D} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{17D} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{17D} é terc-butila não substituída.

[0364] Nas modalidades, R^{18} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{18} é halogênio. Nas modalidades, R^{18} é ter-butila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é $-CH_2Ph$. Nas modalidades, R^{18} é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é

independentemente -F. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -Cl. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -Br. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -I. Nas modalidades, R^{18} é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R^{18} é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente - CF_3 . Nas modalidades, R^{18} é independentemente - CCl_3 . Nas modalidades, R^{18} é uma isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R^{18} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{18} é independentemente - $CX^{18}{}_3$. Nas modalidades, R^{18} é independentemente - $CHX^{18}{}_2$. Nas modalidades, R^{18} é independentemente - CH_2X^{18} . Nas modalidades, R^{18} é independentemente -CN. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -OH. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -COOH. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NO₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -SH. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NSO₂H. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHC(O)OH. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -NHOH. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -OCX¹⁸₃. Nas modalidades, R^{18} é independentemente -OCHX¹⁸₂.

[0365] Nas modalidades, R^{18A} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{18A} é - CX_3 . Nas modalidades, R^{18A} é -CN. Nas modalidades, R^{18A} é -COOH. Nas modalidades, R^{18A} é -CONH₂. Nas modalidades, R^{18A} é -CHX₂. Nas modalidades, R^{18A} é -CH₂X. Nas modalidades, R^{18A} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{18A} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{18A} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{18A} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18A} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{18A} é terc-butila não substituída.

[0366] Nas modalidades, R^{18B} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{18B} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{18B} é $-CN$. Nas modalidades, R^{18B} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{18B} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{18B} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{18B} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{18B} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{18B} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{18B} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{18B} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18B} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{18B} é terc-butila não substituída.

[0367] Nas modalidades, R^{18C} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{18C} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{18C} é $-CN$. Nas modalidades, R^{18C} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{18C} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{18C} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{18C} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{18C} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{18C} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{18C} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{18C} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18C} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{18C} é terc-butila não substituída.

[0368] Nas modalidades, R^{18D} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{18D} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{18D} é $-CN$. Nas modalidades, R^{18D} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{18D} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{18D} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{18D} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{18D} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{18D} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{18D} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{18D} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{18D} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{18D} é terc-butila não substituída.

[0369] Nas modalidades, R^{19} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{19} é halogênio. Nas modalidades, R^{19} é ter-butila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é $-CH_2Ph$. Nas modalidades, R^{19} é independentemente metila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente etila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente propila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente n-propila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente butila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente n-butila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente isobutila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente terc-butila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é

independentemente pentila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente hexila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente heptila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente octila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -F. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -Cl. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -Br. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -I. Nas modalidades, R^{19} é independentemente metóxi não substituído. Nas modalidades, R^{19} é independentemente etóxi não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CF₃. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CCl₃. Nas modalidades, R^{19} é uma isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é uma fenila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é uma piridila não substituída. Nas modalidades, R^{19} é independentemente halogênio. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CX¹⁹₃. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CHX¹⁹₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CH₂X¹⁹. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CN. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -OH. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -COOH. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -CONH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NO₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -SH. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -SO₃H. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -SO₄H. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -SO₂NH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHNH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -ONH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHC(O)NHNH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHC(O)NH₂. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHSO₂H. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHC(O)H. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -NHOH. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -OCX¹⁹₃. Nas modalidades, R^{19} é independentemente -OCHX¹⁹₂.

[0370] Nas modalidades, R^{19A} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{19A} é -CX₃. Nas modalidades, R^{19A} é -CN. Nas modalidades, R^{19A} é -COOH. Nas modalidades, R^{19A} é -CONH₂. Nas modalidades, R^{19A} é -CHX₂. Nas modalidades, R^{19A} é -CH₂X.

Nas modalidades, R^{19A} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{19A} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{19A} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{19A} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19A} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{19A} é terc-butila não substituída.

[0371] Nas modalidades, R^{19B} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{19B} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{19B} é $-CN$. Nas modalidades, R^{19B} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{19B} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{19B} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{19B} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{19B} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{19B} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{19B} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{19B} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19B} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{19B} é terc-butila não substituída.

[0372] Nas modalidades, R^{19C} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{19C} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{19C} é $-CN$. Nas modalidades, R^{19C} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{19C} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{19C} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{19C} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{19C} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{19C} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{19C} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{19C} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19C} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{19C} é terc-butila não substituída.

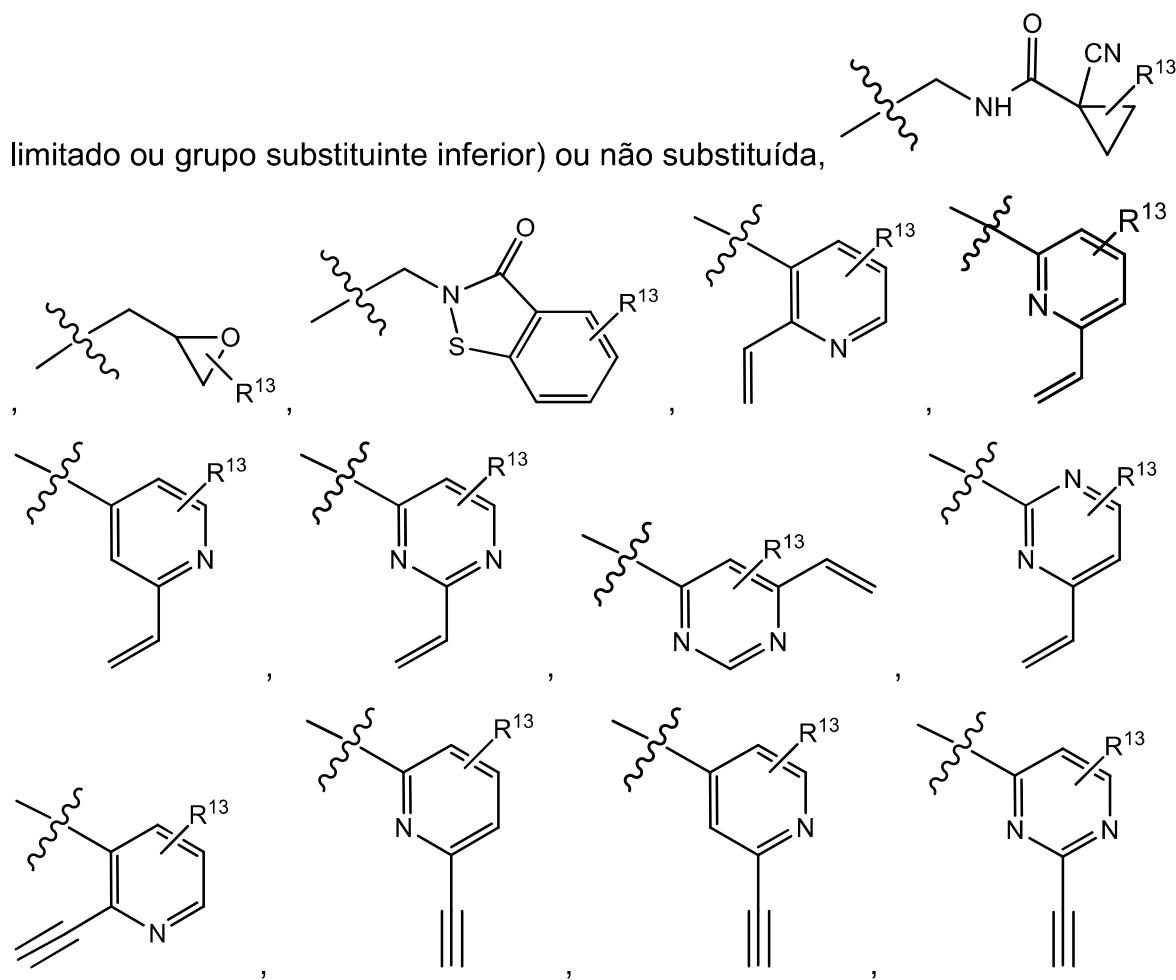
[0373] Nas modalidades, R^{19D} é hidrogênio. Nas modalidades, R^{19D} é $-CX_3$. Nas modalidades, R^{19D} é $-CN$. Nas modalidades, R^{19D} é $-COOH$. Nas modalidades, R^{19D} é $-CONH_2$. Nas modalidades, R^{19D} é $-CHX_2$. Nas modalidades, R^{19D} é $-CH_2X$. Nas modalidades, R^{19D} é metila não substituída. Nas modalidades, R^{19D} é etila não substituída. Nas modalidades, R^{19D} é propila não substituída. Nas modalidades, R^{19D} é isopropila não substituída. Nas modalidades, R^{19D} é butila não substituída. Nas modalidades, R^{19D} é terc-butila não substituída.

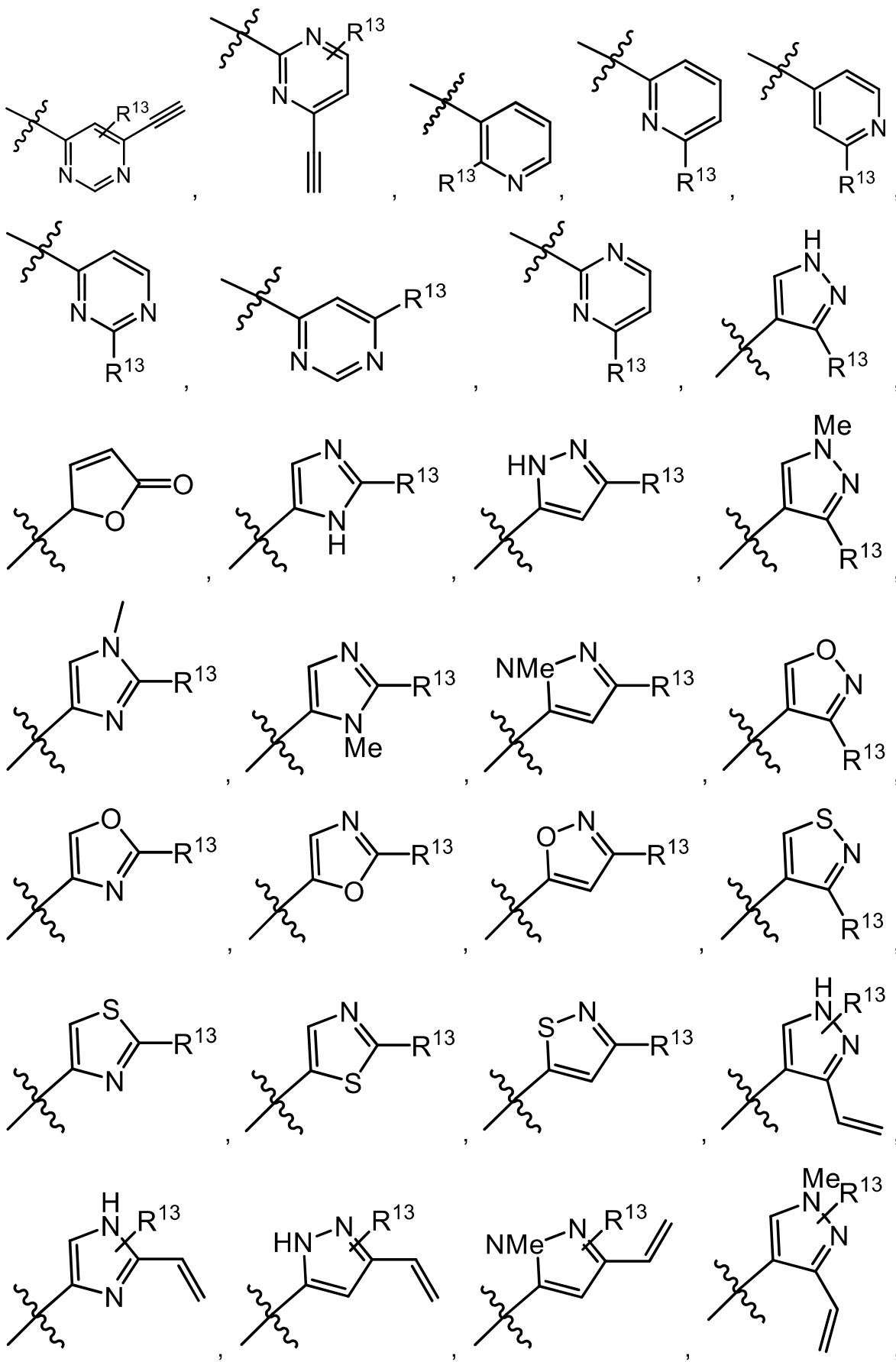
[0374] Nas modalidades, E inclui uma porção vinilsulfona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção vinilsulfonamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção fluoro(C₁-C₄)alquilcetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte

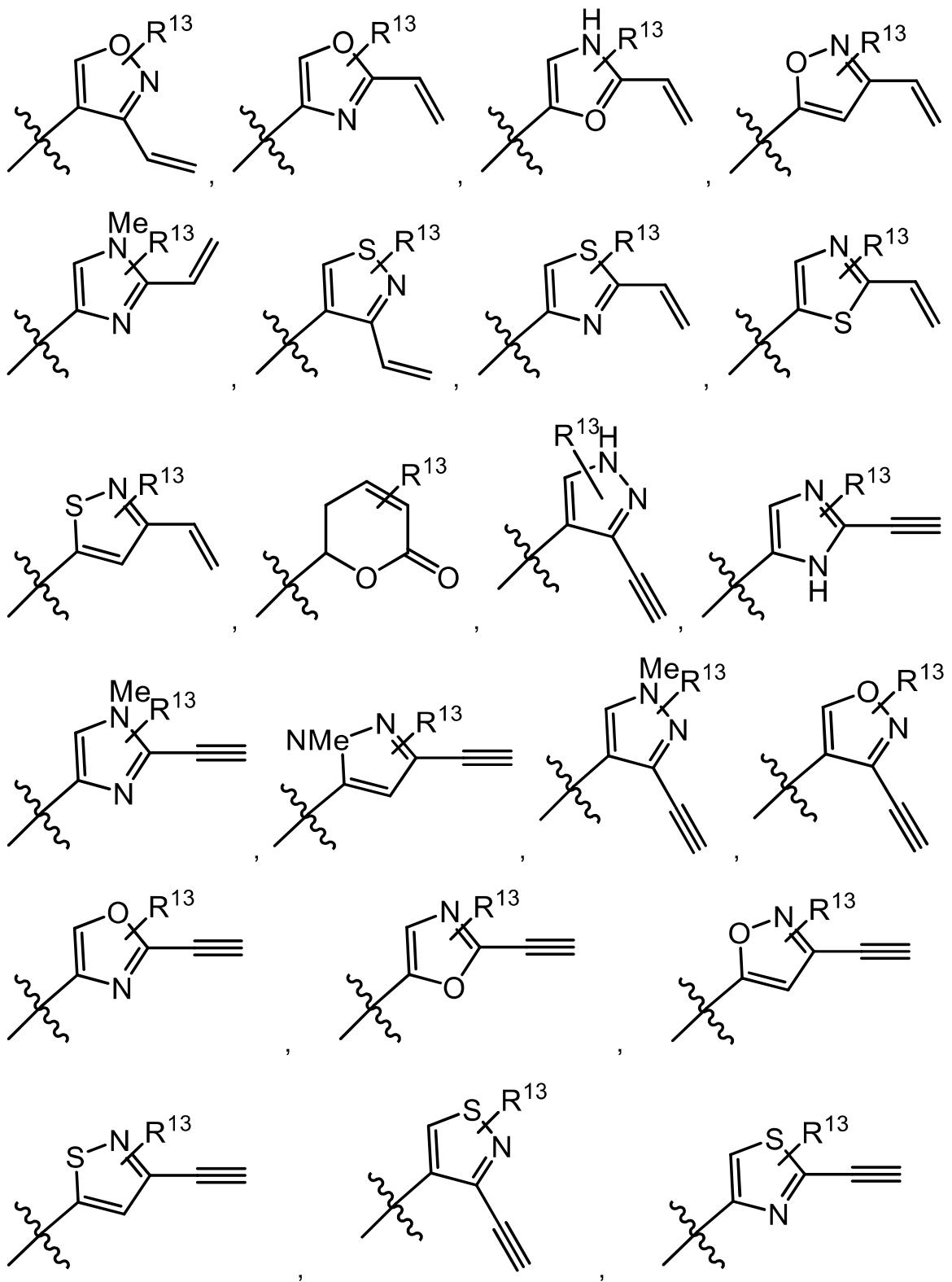
inferior) ou não substituída, porção cloro(C₁-C₄)alquilcetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção acrilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dissulfeto substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção tiol substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção fosfonato substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aldeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção enona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção diazometilsulfona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dazometilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção cianociclopropil carboxamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epóxido substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epóxicetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epoxiamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aril aldeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aril dialdeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída.

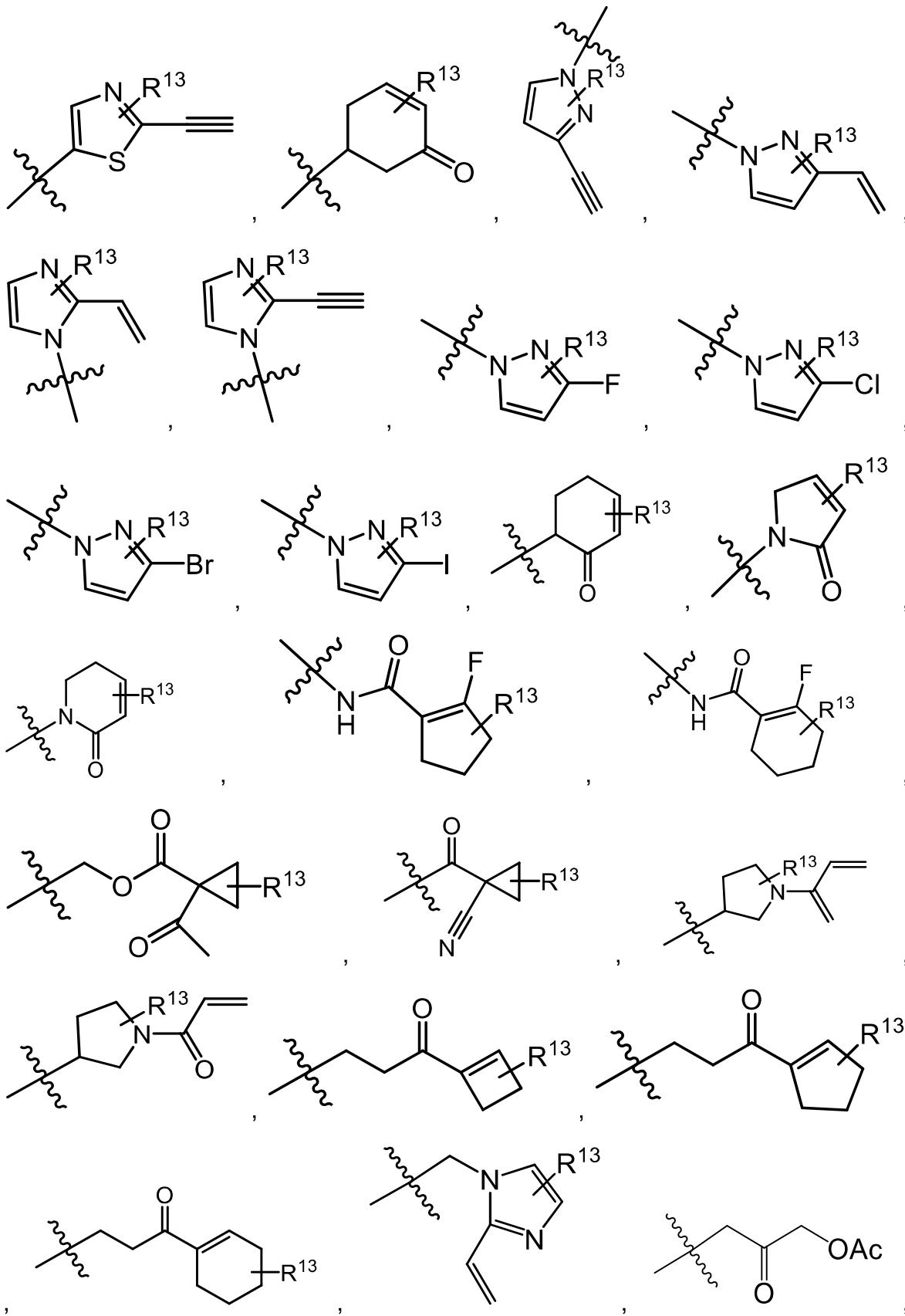
exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dialdeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção mostarda nitrogenada substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção propargila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção propargilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho

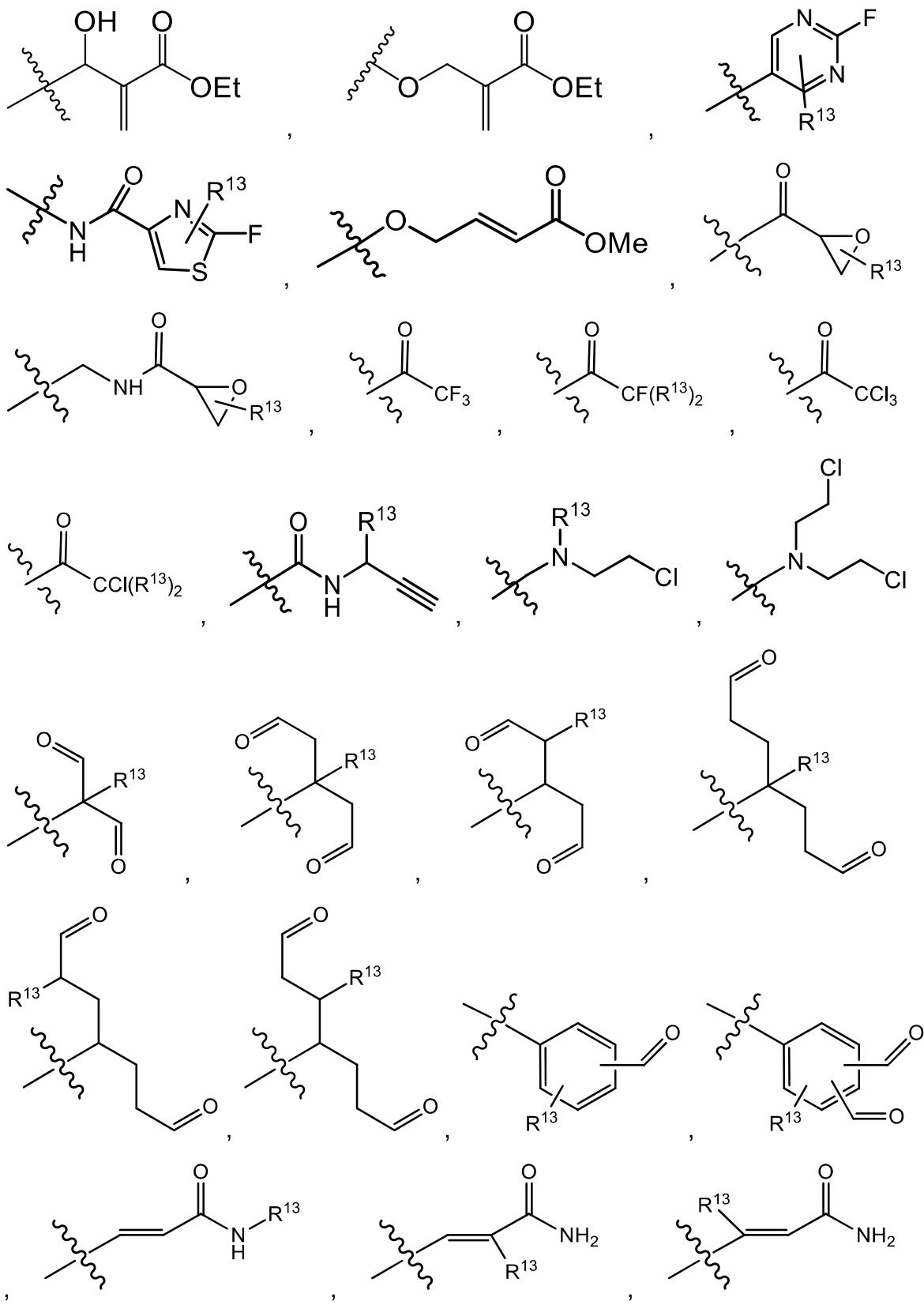
limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída,

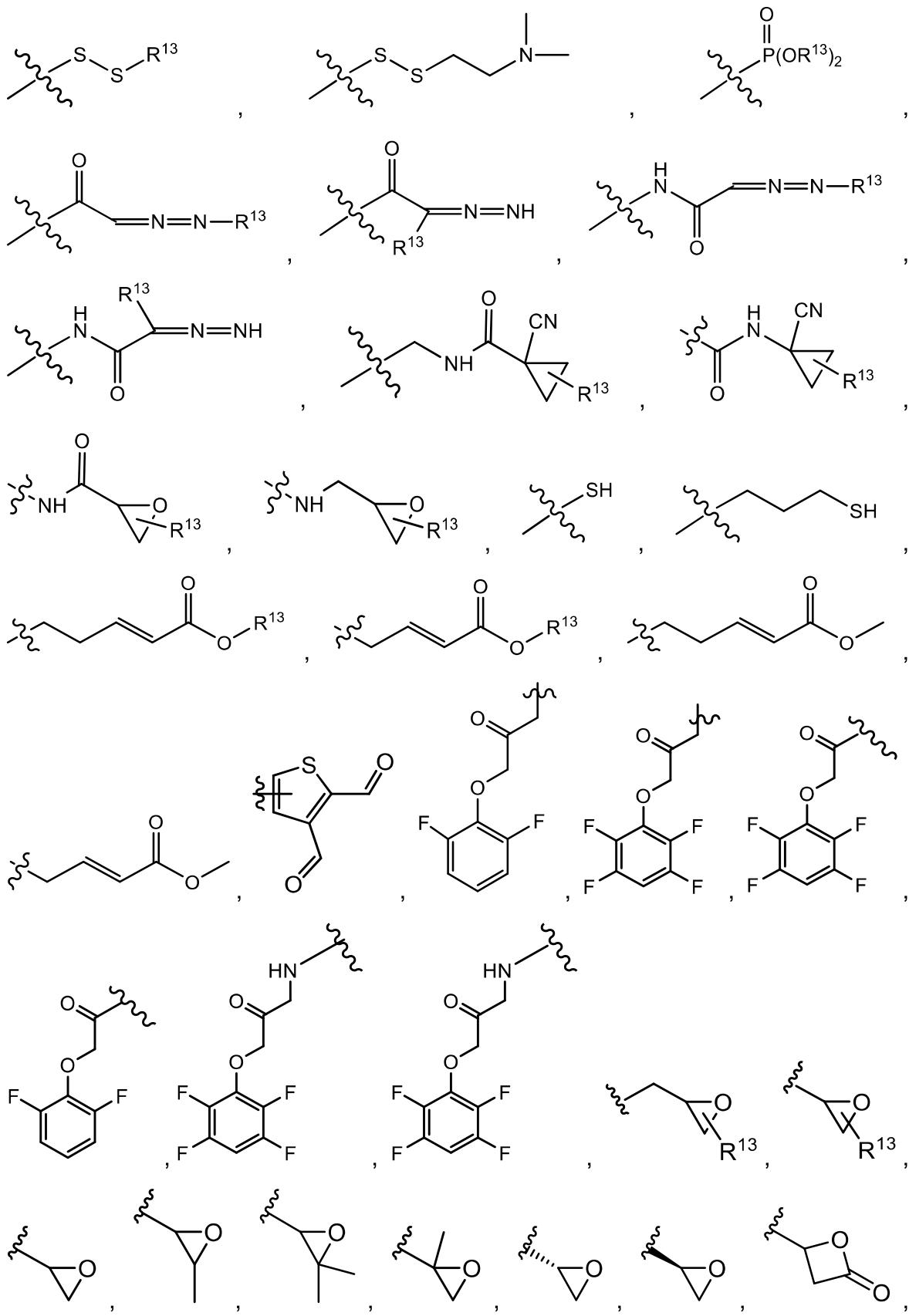


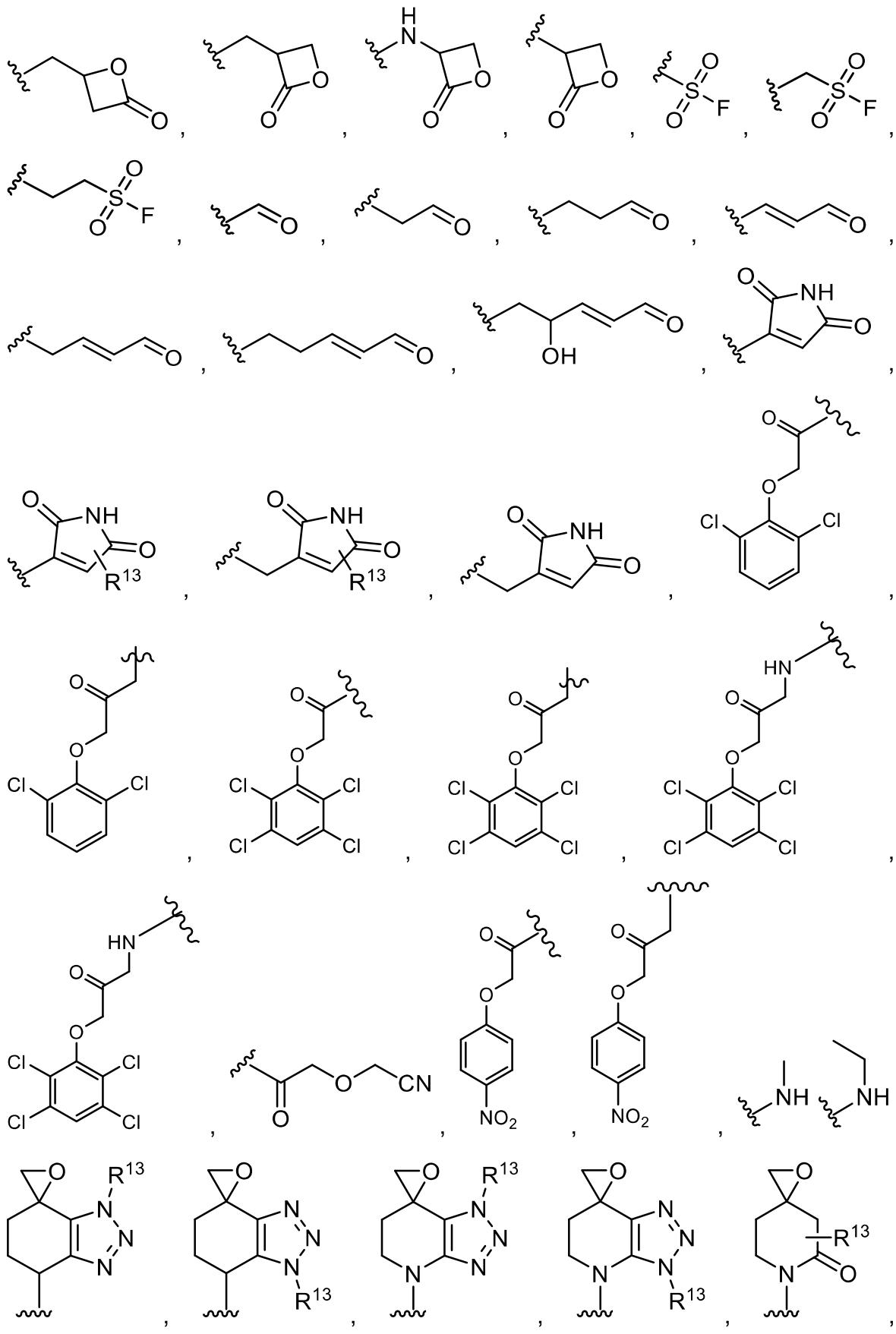


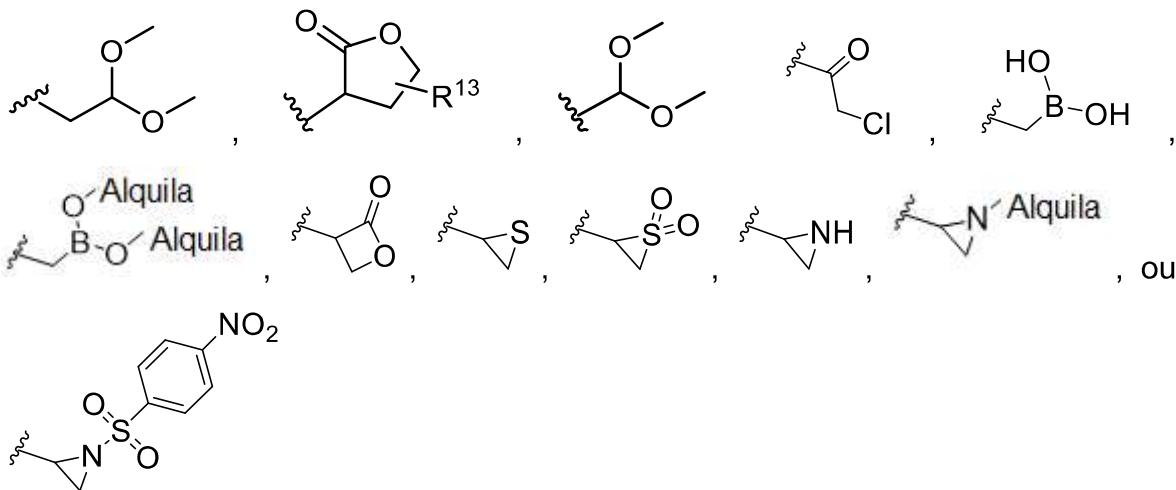






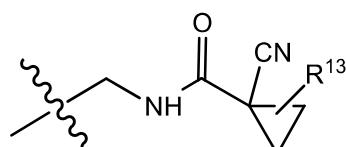




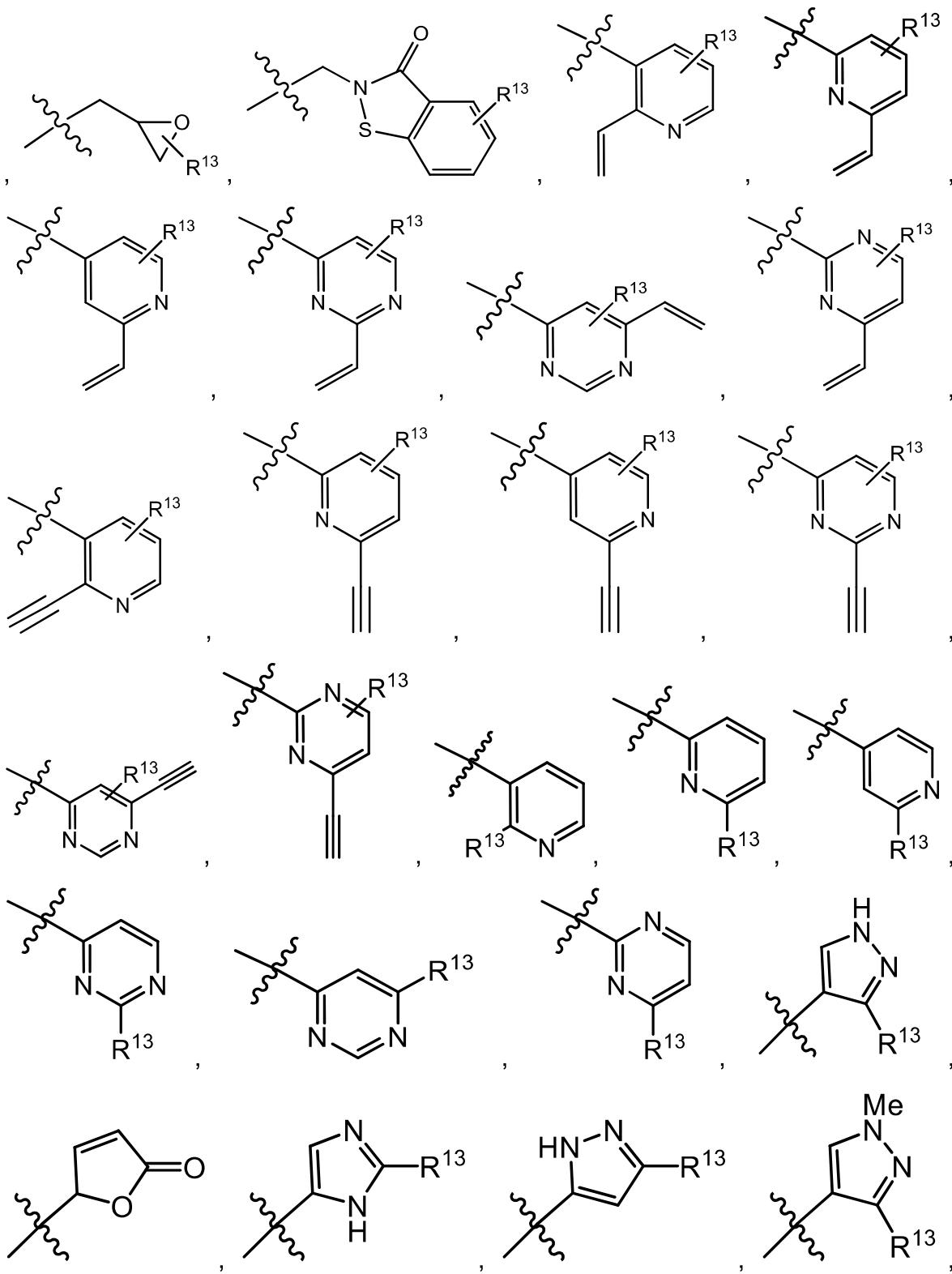


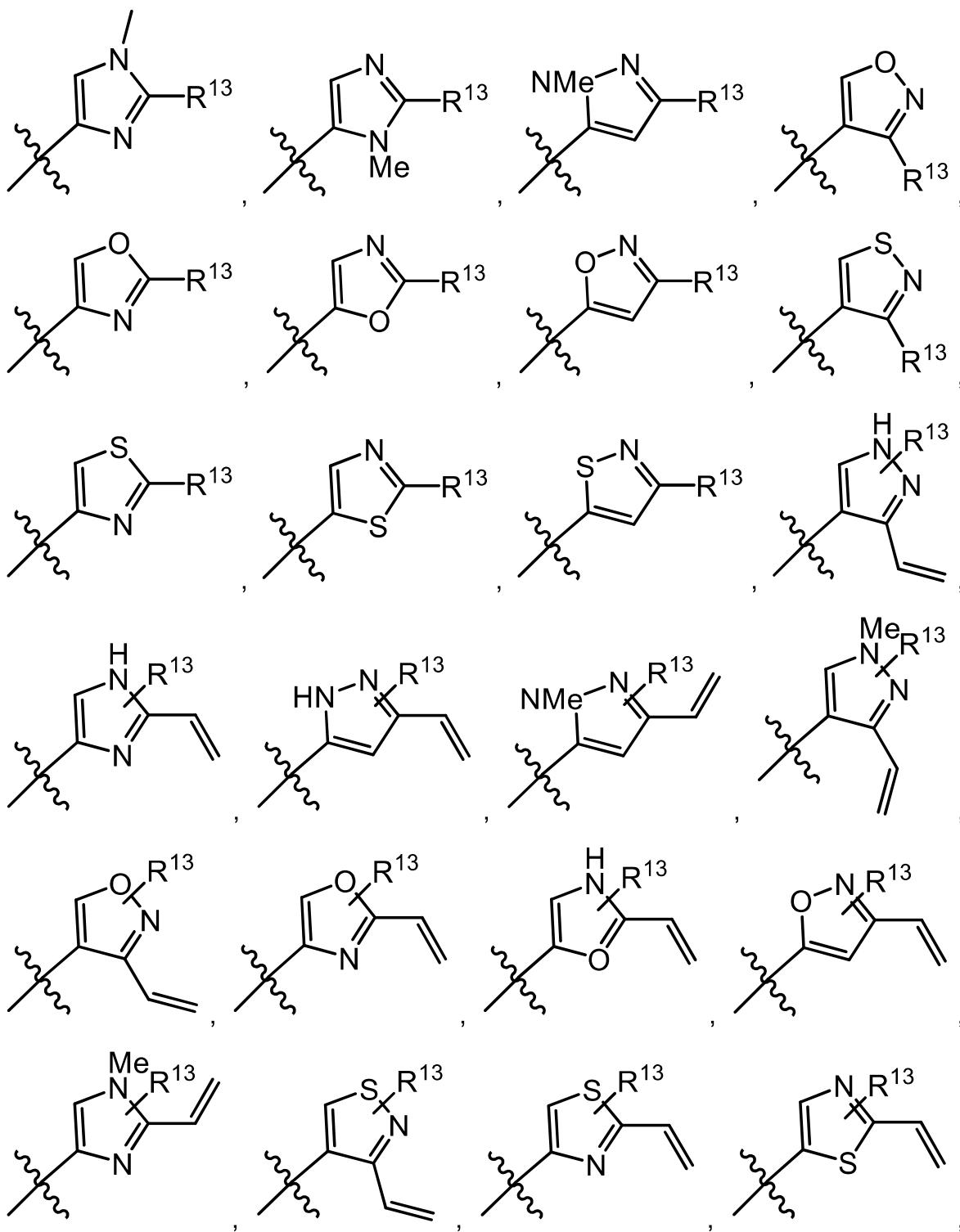
[0375] Nas modalidades, E é uma porção vinilsulfona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção vinilsulfonamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção fluoro(C₁-C₄)alquilcetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção cloro(C₁-C₄)alquilcetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção acrilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dissulfeto substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção tiol substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção fosfonato substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aldeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção enona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção diazometilsulfona

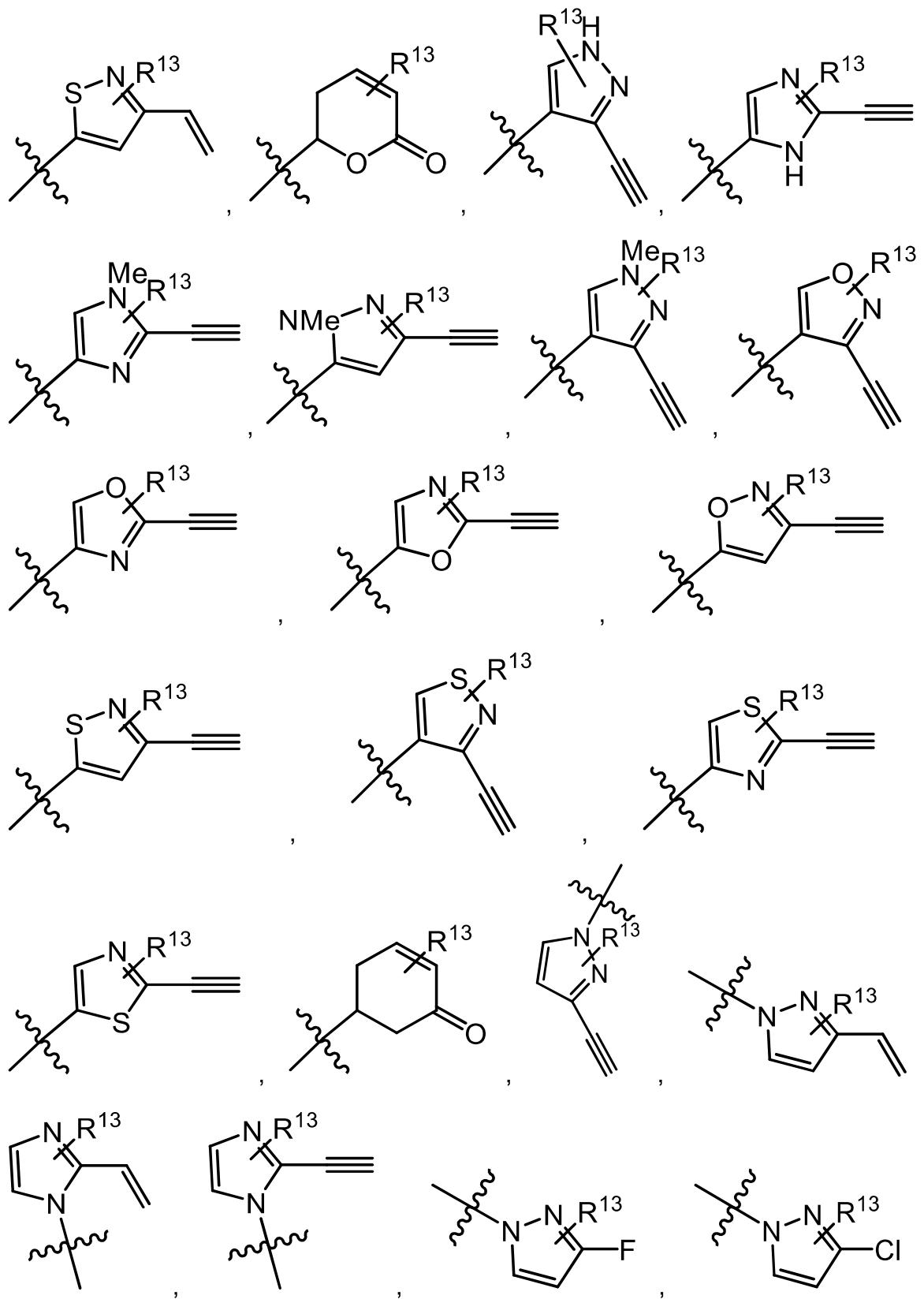
substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dazometilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção cianociclopropil carboxamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epóxido substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epóxicetona substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção epóxiamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aril aldeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção aril dialdeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção dialdeído substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção mostarda nitrogenada substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção propargila substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída, porção propargilamida substituída (por exemplo, substituída por um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída,

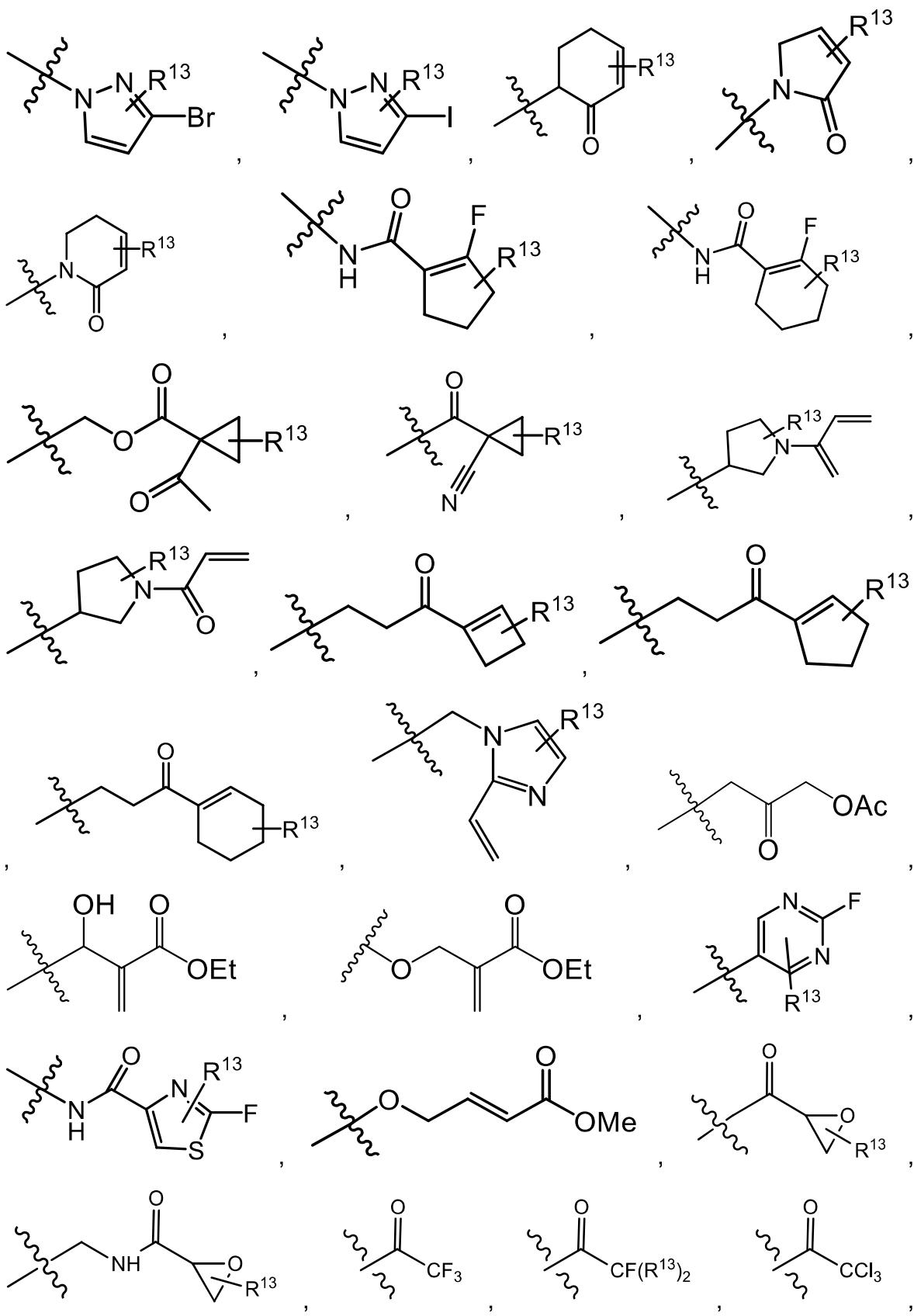


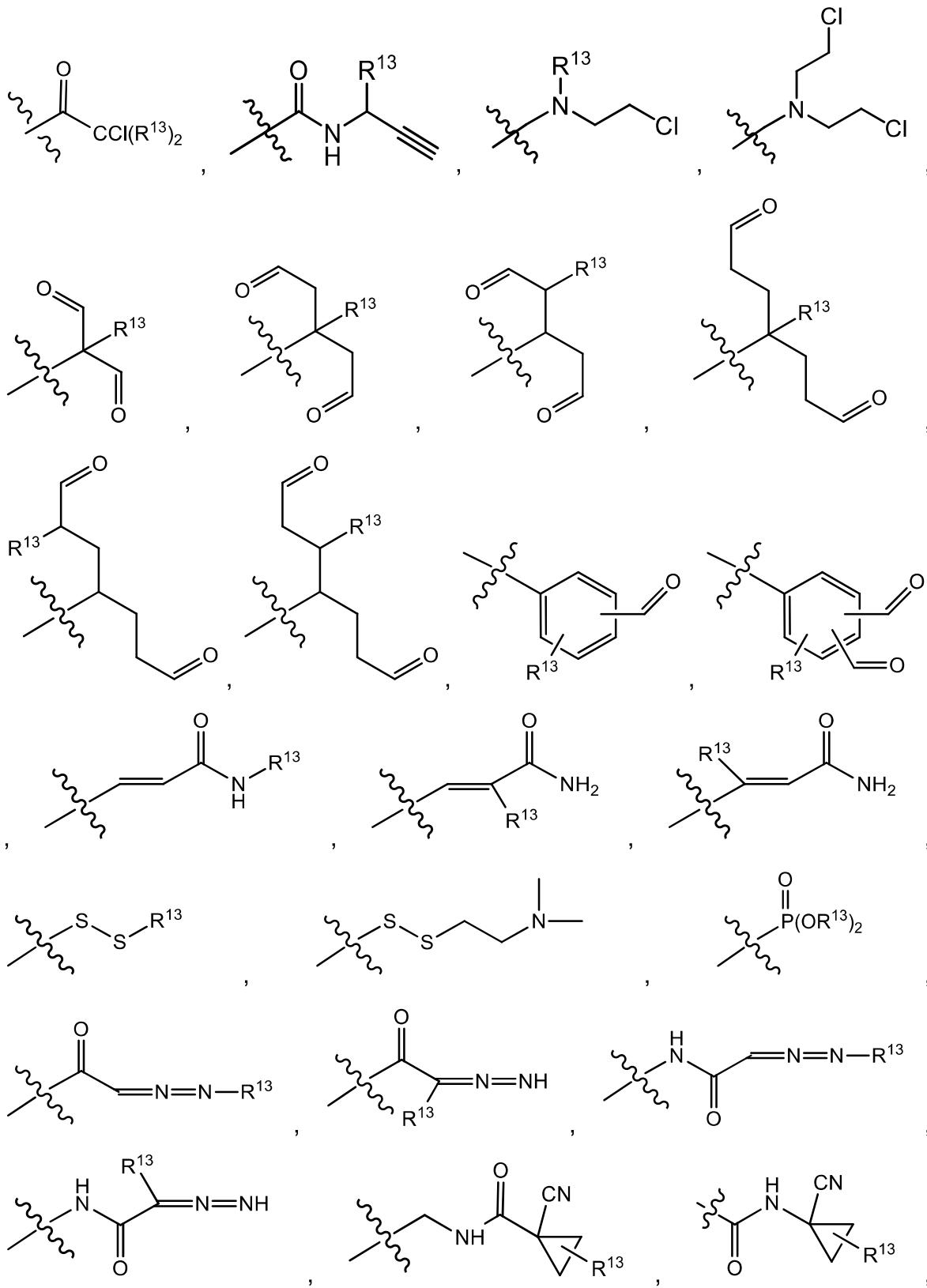
limitado ou grupo substituinte inferior) ou não substituída,

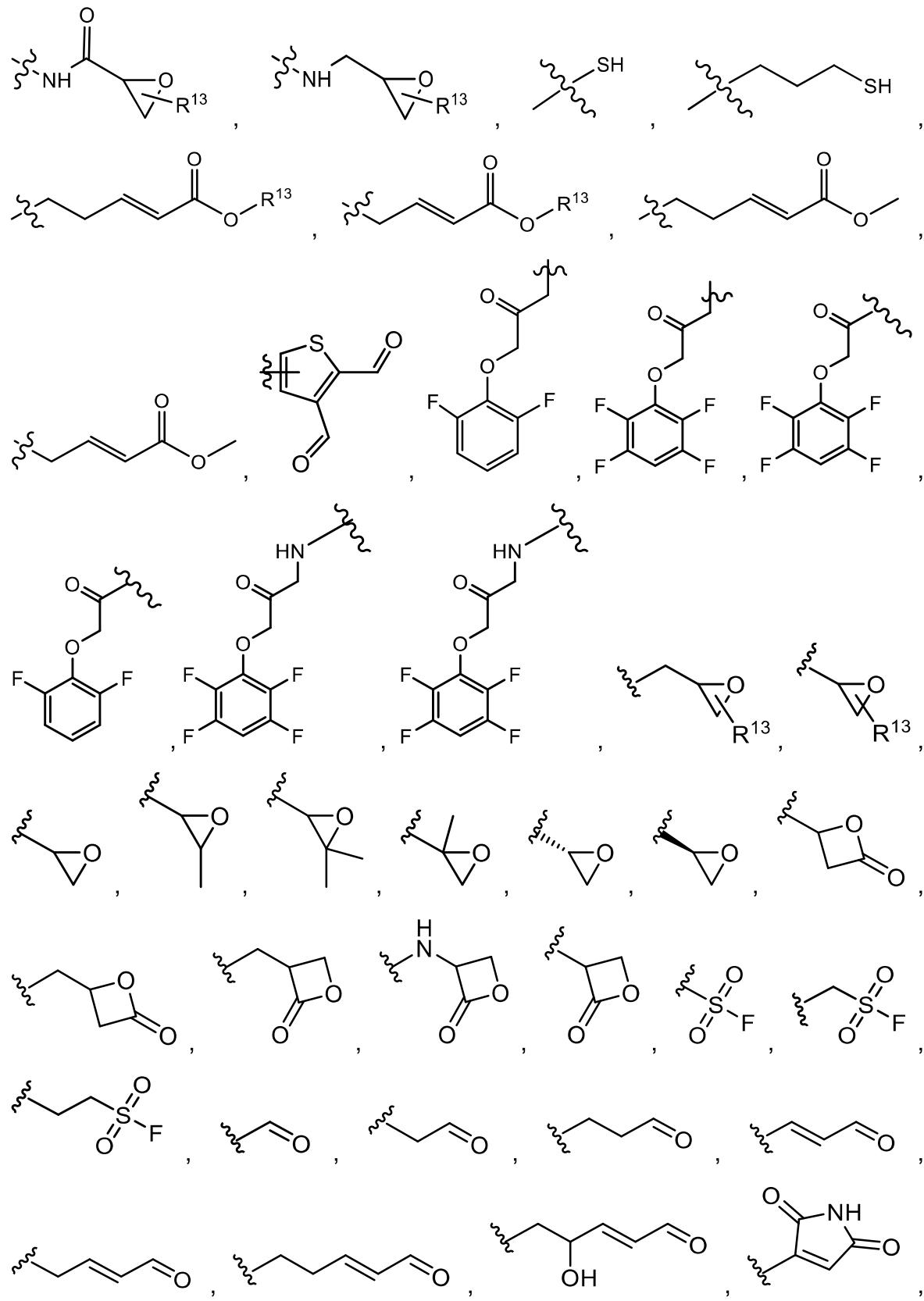


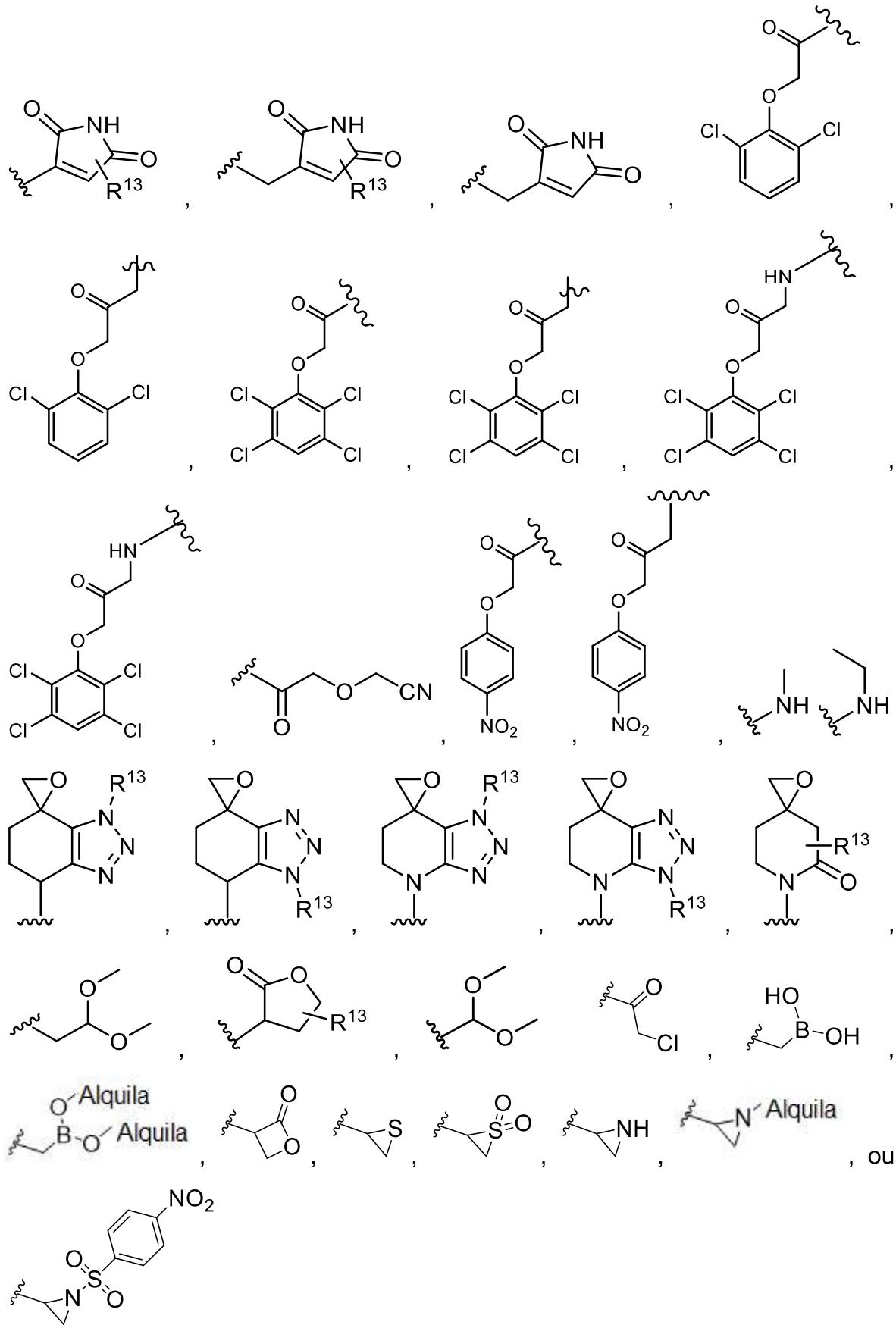






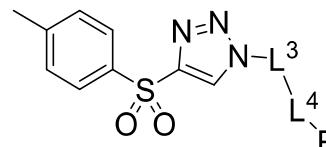




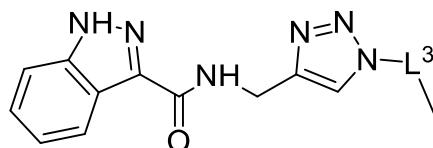


[0376] Nas modalidades, E é uma porção vinilsulfona não substituída, porção vinilsulfonamida não substituída, porção fluoro(C₁-C₄)alquilcetona não substituída, porção cloro(C₁-C₄)alquilcetona não substituída, porção acrilamida não substituída, porção dissulfeto não substituída, porção tiol não substituída, porção fosfonato não substituída, porção aldeído não substituída, porção enona não substituída, porção diazometilcetona não substituída, porção diazometilamida não substituída, porção cianociclopropil carboxamida não substituída, porção epóxido não substituída, porção epóxicetona não substituída, porção epoxiamida não substituída, porção aril aldeído não substituída, porção aril dialdeído não substituída, porção dialdeído não substituída, porção mostarda nitrogenada não substituída, porção propargila não substituída ou porção propargilamida não substituída.

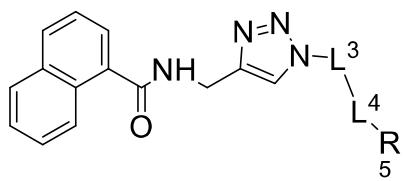
[0377] R¹³ é independentemente hidrogênio, um grupo substituinte, um grupo substituinte de tamanho limitado ou um grupo substituinte inferior. Nas modalidades, R¹³ é independentemente hidrogênio.



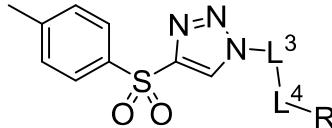
[0378] Nas modalidades, o composto é
L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o



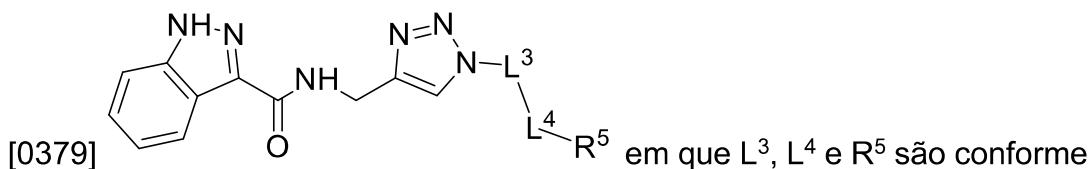
composto é
descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente



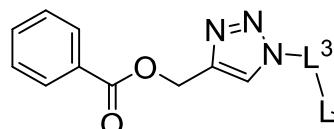
documento. Nas modalidades, o composto é
L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o
composto é



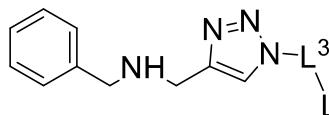
em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



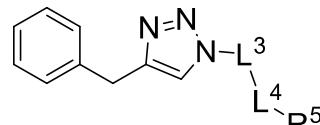
em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente



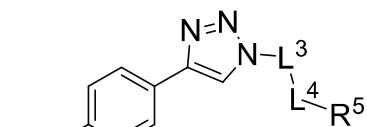
documento. Nas modalidades, o composto é em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o



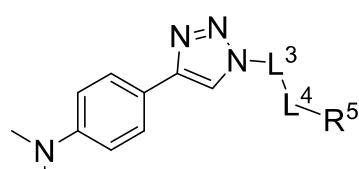
composto é em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito



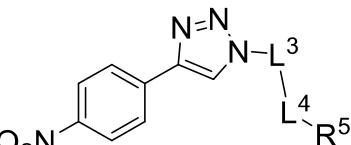
no presente documento. Nas modalidades, o composto é em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas



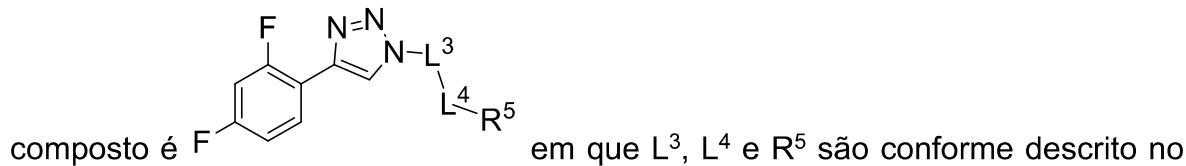
modalidades, o composto é em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

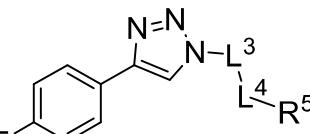


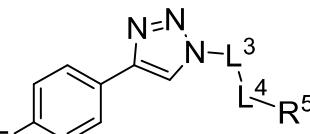
em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente

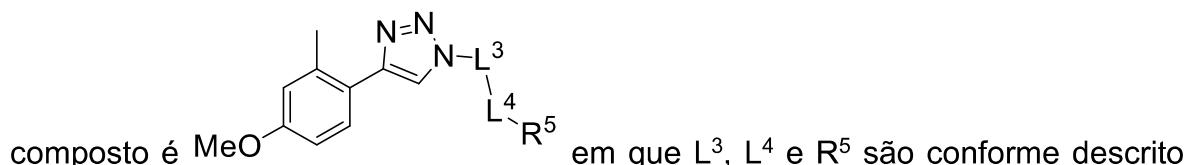


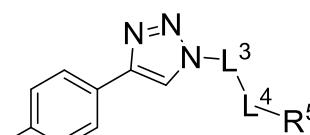
documento. Nas modalidades, o composto é em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o

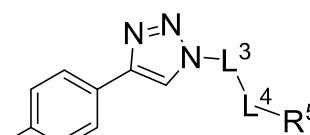


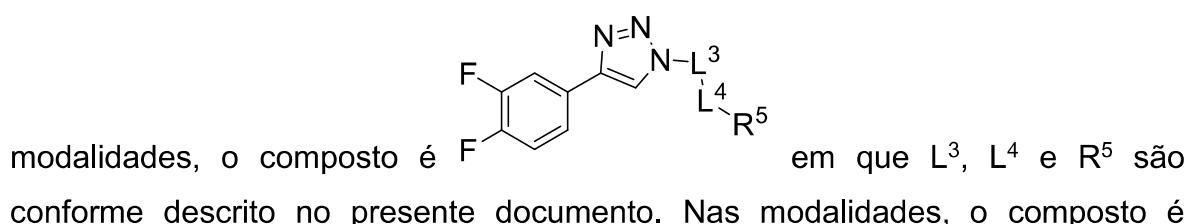


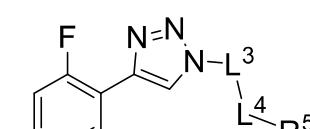
presente documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o

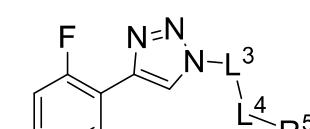




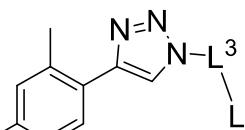
no presente documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

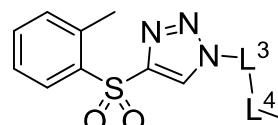


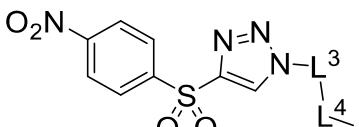


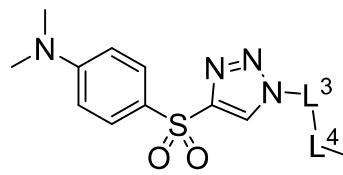
documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto

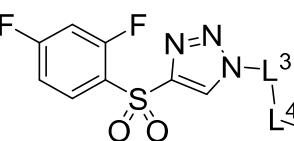


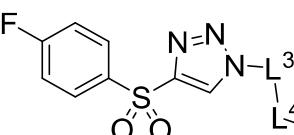
documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o

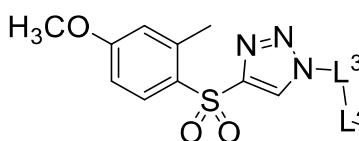
composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no

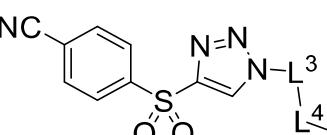
presente documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

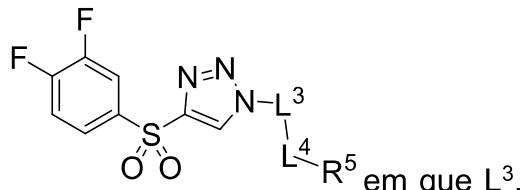
modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

 em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente

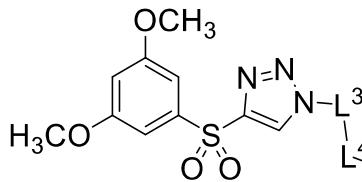
documento. Nas modalidades, o composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o

composto é  em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

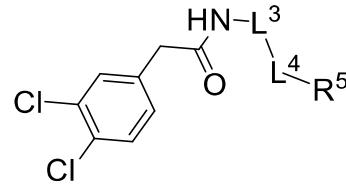
 em que L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente



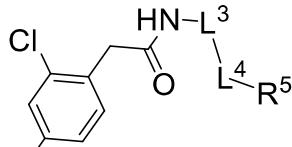
documento. Nas modalidades, o composto é L^3, L^4 e R^5 em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o



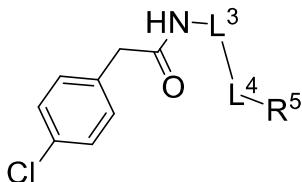
composto é L^3, L^4 e R^5 em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito



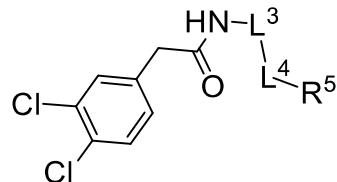
no presente documento. Nas modalidades, o composto é L^3, L^4 e R^5 em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas



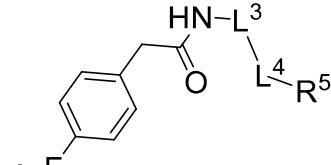
modalidades, o composto é L^3, L^4 e R^5 em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



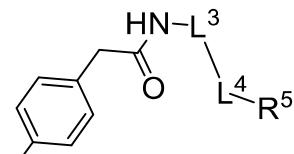
em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente



documento. Nas modalidades, o composto é L^3, L^4 e R^5 em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto



é F em que L^3, L^4 e R^5 são conforme descrito no presente



documento. Nas modalidades, o composto é em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto

é em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente

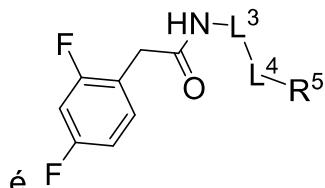
documento. Nas modalidades, o composto é em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto

é Br em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente

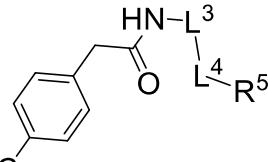
documento. Nas modalidades, o composto é em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

NC em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente

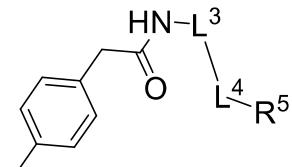
documento. Nas modalidades, o composto é Br em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto



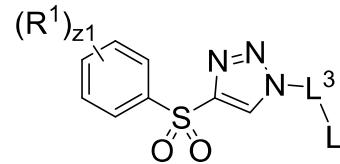
é F em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente



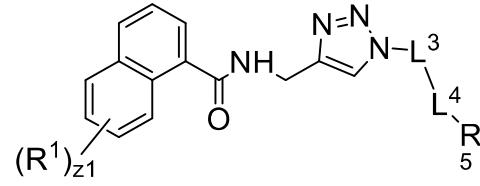
documento. Nas modalidades, o composto é NC em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



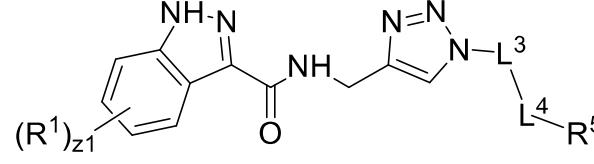
em que L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto o composto é



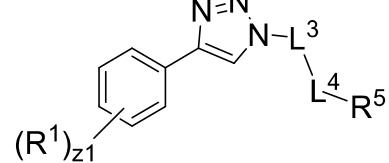
(R¹)_{z1} em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



(R¹)_{z1} em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

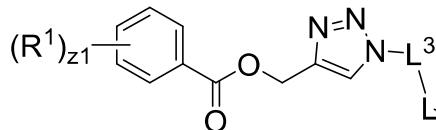


(R¹)_{z1} em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é

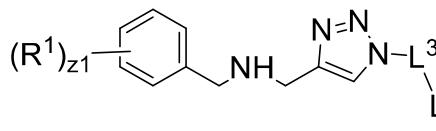


(R¹)_{z1} em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no

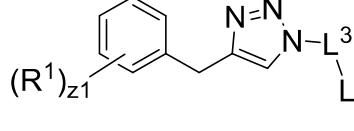
presente documento. Nas modalidades, o composto é



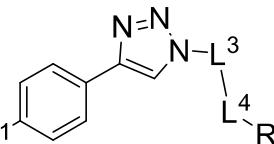
em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



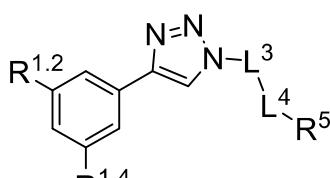
em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no



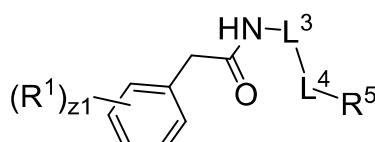
presente documento. Nas modalidades, o composto é R¹ em que R¹, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas



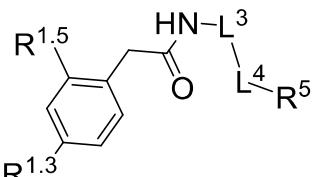
modalidades, o composto é R¹ em que R¹, R¹, R¹, L³, L⁴ e R⁵ L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades,



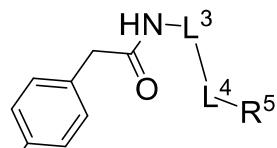
o composto é em que R¹, R¹, R¹, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



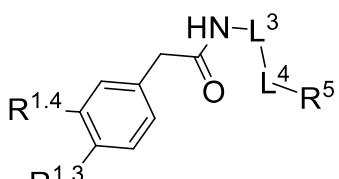
em que R¹, z1, L³, L⁴ e R⁵ são conforme descrito no



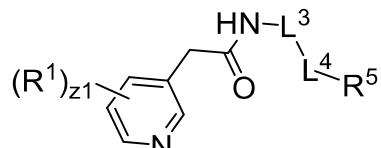
presente documento. Nas modalidades, o composto é $\text{R}^{1.3}$ em que $\text{R}^{1.3}$, $\text{R}^{1.5}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas



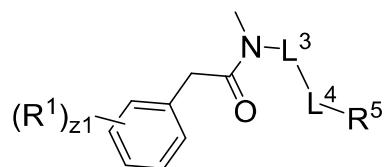
modalidades, o composto é $\text{R}^{1.3}$ em que $\text{R}^{1.3}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto é



em que $\text{R}^{1.3}$, $\text{R}^{1.4}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no



presente documento. Nas modalidades, o composto é em que R^1 , z1 , L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas



modalidades, o composto é em que R^1 , z1 , L^3 , L^4 e R^5

são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é uma mistura racêmica de todos os estereoisômeros. Nas modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é uma mistura racêmica de todos os enantiômeros. Nas modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é uma mistura racêmica de dois estereoisômeros opostos. Nas modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é uma mistura racêmica de dois enantiômeros opostos. Nas modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é um único estereoisômero. Nas

modalidades, exceto onde indicado em contrário, um composto descrito no presente documento é um único enantiômero.

[0380] Nas modalidades, o composto inibe a proliferação de células cancerígenas sob condições deficientes de nutrientes em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe o crescimento de células cancerígenas sob condições deficientes de nutrientes em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe o crescimento de células cancerígenas sob condições deficientes de nutrientes em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe o crescimento de células cancerígenas sob condições de privação de soro em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe a proliferação de células cancerígenas sob condições de privação de soro em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe o crescimento de células cancerígenas sob condições (por exemplo, ambiente celular local num paciente) imitando a privação de soro em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto inibe a proliferação de células cancerígenas sob condições (por exemplo, ambiente celular local num paciente) imitando a privação de soro em relação à ausência do composto.

[0381] Em algumas modalidades, o composto é qualquer um dos compostos descritos no presente documento (por exemplo, num aspecto, modalidade, reivindicação, figura, tabela ou exemplo).

[0382] Em algumas modalidades, um composto conforme descrito no presente documento pode incluir múltiplas instâncias de R¹ e/ou outras variáveis. Em tais modalidades, cada variável pode ser opcionalmente diferente e ser adequadamente marcada para distinguir cada grupo para maior clareza. Por exemplo, quando cada R¹, for diferente, o mesmo pode ser chamado de, por exemplo, R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4}, R^{1,5}, respectivamente, em que a definição de R¹ é adotada por R^{1,1}, R^{1,2}, R^{1,3}, R^{1,4}, R^{1,5}.

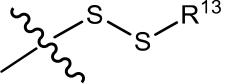
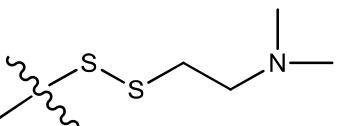
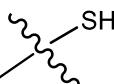
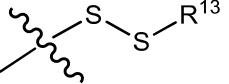
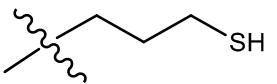
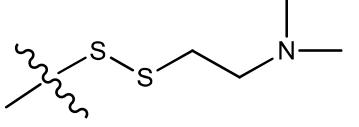
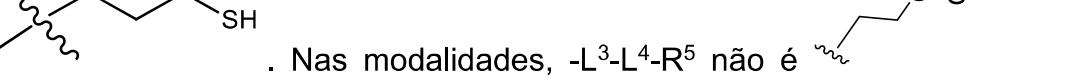
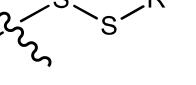
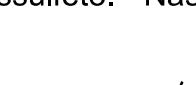
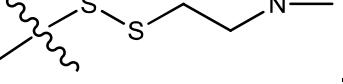
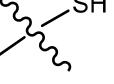
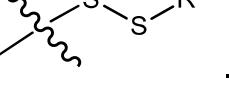
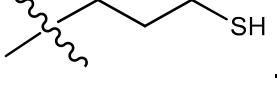
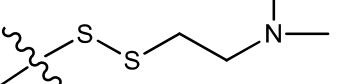
[0383] As variáveis usadas dentro de uma definição de R¹ e/ou outras variáveis que aparecem em múltiplas instâncias e são diferentes podem ser de modo similar adequadamente marcadas para distinguir cada grupo para maior clareza.

[0384] Nas modalidades, o composto é 966844. Nas modalidades, o composto é 966854. Nas modalidades, o composto é 917181. Nas modalidades, o composto é 917105. Nas modalidades, o composto é 960005. Nas modalidades, o composto é 917332. Nas modalidades, o composto é 916860. Nas modalidades, o composto é 916929. Nas modalidades, o composto é 917680. Nas modalidades, o composto é 917876. Nas modalidades, o composto é 957805. Nas modalidades, o composto é 966844. Nas modalidades, o composto é 966849. Nas modalidades, o composto é 966794. Nas modalidades, o composto é 966854. Nas modalidades, o composto é 957833. Nas modalidades, o composto é 916860. Nas modalidades, o composto é 917105. Nas modalidades, o composto é 917181. Nas modalidades, o composto é 966976. Nas modalidades, o composto é 917162. Nas modalidades, o composto é 916929. Nas modalidades, o composto é 957805. Nas modalidades, o composto é 916960. Nas modalidades, o composto é 996844. Nas modalidades, o composto é 996849. Nas modalidades, o composto é 996854. Nas modalidades, o composto é 717105. Nas modalidades, o composto é 916929. Nas modalidades, o composto é 966844. Nas modalidades, o composto é 966854. Nas modalidades, o composto é 966849. Nas modalidades, o composto é 917105. Nas modalidades, o composto é 916929. Nas modalidades, o composto é FNL-002. Nas modalidades, o composto é FNL-0006. Nas modalidades, o composto é FNL-0007. Nas modalidades, o composto é FNL-0008. Nas modalidades, o composto é FNL-0004. Nas modalidades, o composto é FNL-0005. Nas modalidades, o composto é FNL-0009. Nas modalidades, o composto é FNL-0001. Nas modalidades, o composto é FNL-0013. Nas modalidades, o composto é FNL-0014. Nas modalidades, o composto é FNL-0015. Nas modalidades, o composto é FNL-0024. Nas modalidades, o composto é FNL-0026. Nas modalidades, o composto é FNL-0016. Nas modalidades, o composto é FNL-0010. Nas modalidades, o composto é FNL-0012. Nas modalidades, o composto é FNL-0030. Nas modalidades, o composto é FNL-0036. Nas modalidades, o composto é FNL-0037. Nas modalidades, o composto é FNL-0038.

[0385] Nas modalidades, o composto é SMDC 917105. Nas modalidades, o composto é SMDC 917102. Nas modalidades, o composto é SMDC 916899. Nas modalidades, o composto é SMDC 917181. Nas modalidades, o composto é SMDC

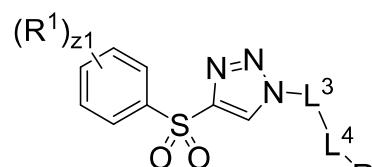
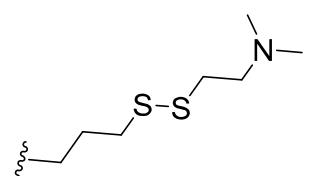
916860. Nas modalidades, o composto é SMDC 916860. Nas modalidades, o composto é SMDC 966906. Nas modalidades, o composto é SMDC 917138. Nas modalidades, o composto é SMDC 960055. Nas modalidades, o composto é SMDC 966921. Nas modalidades, o composto é SMDC 966976. Nas modalidades, o composto é SMDC 917632. Nas modalidades, o composto é SMDC 917192. Nas modalidades, o composto é SMDC 966938. Nas modalidades, o composto é SMDC 957780. Nas modalidades, o composto é SMDC 966844. Nas modalidades, o composto é SMDC 966854. Nas modalidades, o composto é SMDC 966782. Nas modalidades, o composto é SMDC 966849. Nas modalidades, o composto é SMDC 966859. Nas modalidades, o composto é SMDC 966539. Nas modalidades, o composto é SMDC 966781. Nas modalidades, o composto é SMDC 966846. Nas modalidades, o composto é SMDC 957828. Nas modalidades, o composto é SMDC 966783. Nas modalidades, o composto é SMDC 966536. Nas modalidades, o composto é SMDC 966541. Nas modalidades, o composto é SMDC 966794. Nas modalidades, o composto é SMDC 966793. Nas modalidades, o composto é SMDC 966785. Nas modalidades, o composto é SMDC 966538. Nas modalidades, o composto é SMDC 966858. Nas modalidades, o composto é SMDC 966857. Nas modalidades, o composto é SMDC 966789. Nas modalidades, o composto é SMDC 957835. Nas modalidades, o composto é SMDC 957827. Nas modalidades, o composto é SMDC 966844. Nas modalidades, o composto é SMDC 916860. Nas modalidades, o composto é SMDC 917162. Nas modalidades, o composto é SMDC 966849. Nas modalidades, o composto é SMDC 917105. Nas modalidades, o composto é SMDC 916929. Nas modalidades, o composto é SMDC 996794. Nas modalidades, o composto é SMDC 917181. Nas modalidades, o composto é SMDC 966854. Nas modalidades, o composto é SMDC 966976. Nas modalidades, o composto é SMDC 957805. Nas modalidades, o composto é SMDC 957833. Nas modalidades, o composto é SMDC 916960.

[0386] Nas modalidades, o composto não é um composto descrito num exemplo, figura, tabela ou esquema. Nas modalidades, o composto não é um composto descrito no documento WO 2016/179558, que está incorporado a título de referência com qualquer propósito.

- [0387] Nas modalidades, R⁵ não é  . Nas modalidades, R⁵ não inclui uma porção de ponte de dissulfeto. Nas modalidades, R⁵ não é  . Nas modalidades, R⁵ não é  . Nas modalidades, R⁵ não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-R⁵ não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-R⁵ não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-R⁵ não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-R⁵ não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-R⁵ não é  . Nas modalidades, E não é  . Nas modalidades, E não inclui uma porção de ponte de dissulfeto. Nas modalidades, E não é  . Nas modalidades, E não é  . Nas modalidades, E não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-E não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-E não é  . Nas modalidades, -L³-L⁴-E

não é . Nas modalidades, $-L^3-L^4-E$ não é . Nas

modalidades, $-L^3-L^4-E$ não é . Nas modalidades, $-L^3-L^4-E$ não é



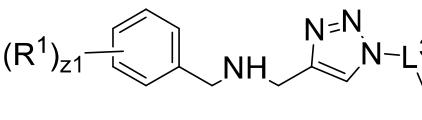
[0389] Nas modalidades, o composto não é em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

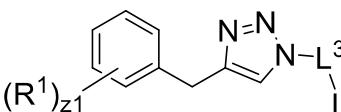
modalidades, o composto não é em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o

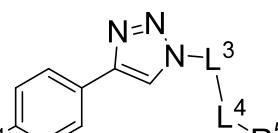
composto não é em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto

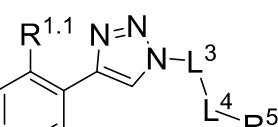
não é em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é

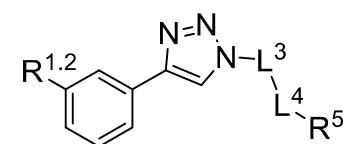
em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é

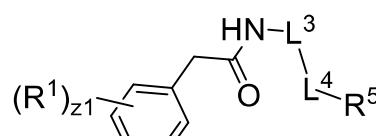
 em que R^1 , z_1 , L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é

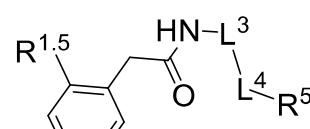
 em que R^1 , z_1 , L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no

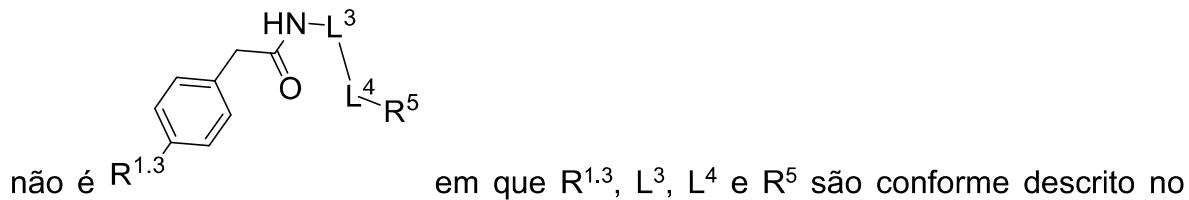
 presente documento. Nas modalidades, o composto não é R^1 em que R^1 , L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

 modalidades, o composto não é $R^{1.3}$ em que $R^{1.3}$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades,

 o composto não é $R^{1.4}$ em que $R^{1.2}$, $R^{1.4}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento.

 [0390] Nas modalidades, o composto não é em que R^1 , z_1 , L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

 modalidades, o composto não é $R^{1.3}$ em que $R^{1.3}$, $R^{1.5}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto



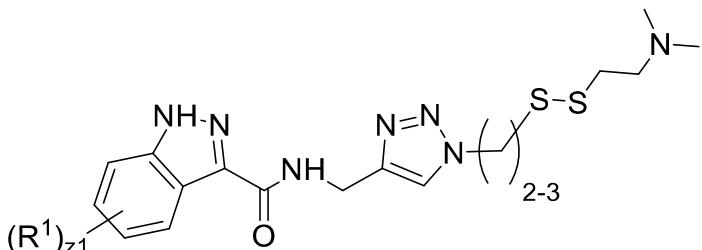
presente documento. Nas modalidades, o composto não é $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas

modalidades, o composto não é $(R^1)_{z1}$ em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto

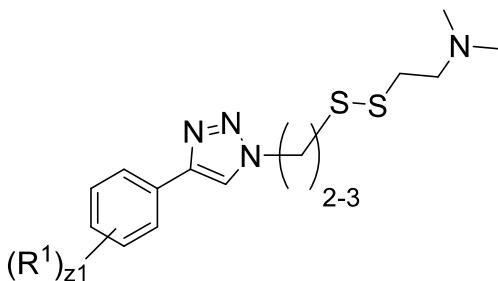
não é $(R^1)_{z1}$ em que R^1 , $z1$, L^3 , L^4 e R^5 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é

em que R^1 e $z1$ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é

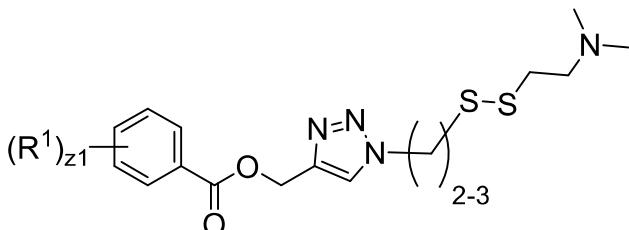
em que R^1 e $z1$ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



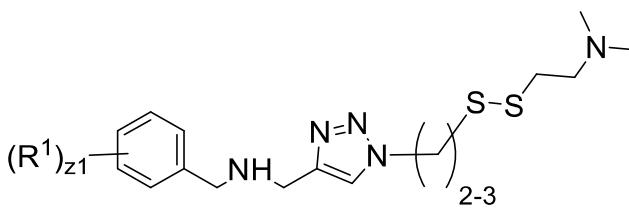
em que R¹ e z₁ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



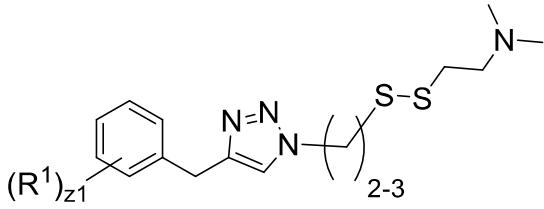
em que R¹ e z₁ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



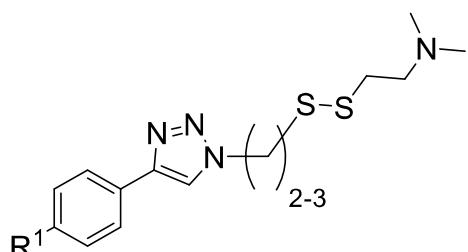
em que R¹ e z₁ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



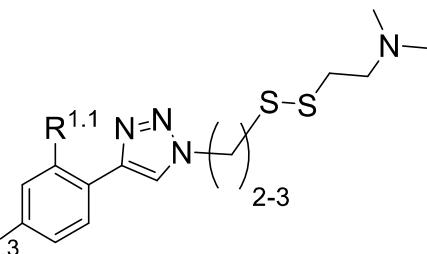
em que R¹ e z₁ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



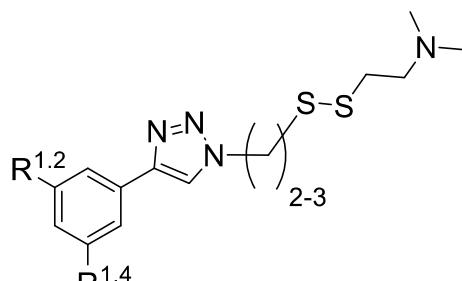
em que R¹ e z₁ são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



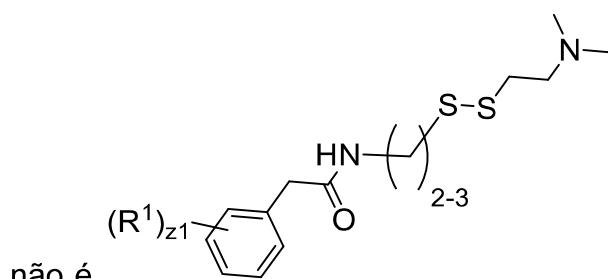
em que R¹ é conforme descrito no presente



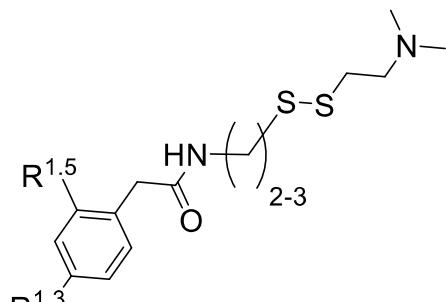
documento. Nas modalidades, o composto não é R^{1.3} em que R^{1.1} e R^{1.3} são conforme descrito no presente documento. Nas



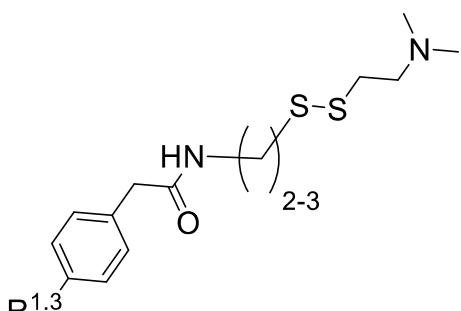
modalidades, o composto não é R^{1.4} em que R^{1.2} e R^{1.4} são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto



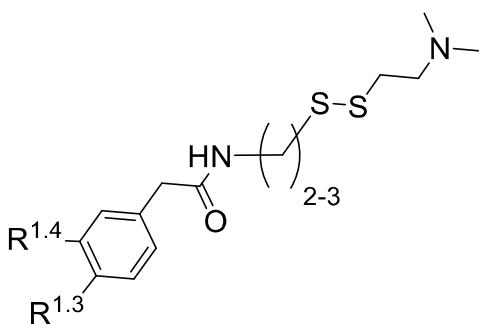
não é em que R¹ e z1 são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



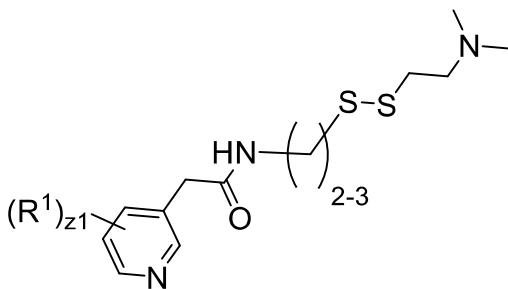
em que R^{1.3} e R^{1.5} são conforme descrito no presente documento. Nas modalidades, o composto não é



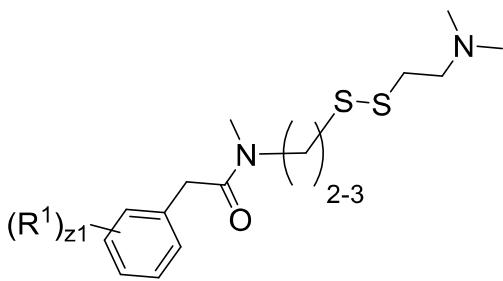
Nas modalidades, o composto não é em que $R^{1.3}$ é conforme descrito no presente documento.



Nas modalidades, o composto não é em que $R^{1.3}$ e $R^{1.4}$ são conforme descrito no presente documento.



Nas modalidades, o composto não é em que R^1 e $z1$ são conforme descrito no presente documento.



Nas modalidades, o composto não é 966844. Nas modalidades, o composto não é 966854. Nas modalidades, o composto não é 917181. Nas modalidades, o composto não é 917105. Nas modalidades, o composto não é 960005. Nas modalidades, o composto não é 917332. Nas modalidades, o composto não é 916860. Nas modalidades, o composto não é

916929. Nas modalidades, o composto não é 917680. Nas modalidades, o composto não é 917876. Nas modalidades, o composto não é 957805. Nas modalidades, o composto não é 966844. Nas modalidades, o composto não é 966849. Nas modalidades, o composto não é 966794. Nas modalidades, o composto não é 966854. Nas modalidades, o composto não é 957833. Nas modalidades, o composto não é 916860. Nas modalidades, o composto não é 917105. Nas modalidades, o composto não é 917181. Nas modalidades, o composto não é 966976. Nas modalidades, o composto não é 917162. Nas modalidades, o composto não é 916929. Nas modalidades, o composto não é 957805. Nas modalidades, o composto não é 916960. Nas modalidades, o composto não é 996844. Nas modalidades, o composto não é 996849. Nas modalidades, o composto não é 996854. Nas modalidades, o composto não é 717105. Nas modalidades, o composto não é 916929. Nas modalidades, o composto não é 966844. Nas modalidades, o composto não é 966854. Nas modalidades, o composto não é 966849. Nas modalidades, o composto não é 917105. Nas modalidades, o composto não é 916929. Nas modalidades, o composto não é FNL-002. Nas modalidades, o composto não é FNL-0006. Nas modalidades, o composto não é FNL-0007. Nas modalidades, o composto não é FNL-0008. Nas modalidades, o composto não é FNL-0004. Nas modalidades, o composto não é FNL-0005. Nas modalidades, o composto não é FNL-0009. Nas modalidades, o composto não é FNL-0013. Nas modalidades, o composto não é FNL-0014. Nas modalidades, o composto não é FNL-0015. Nas modalidades, o composto não é FNL-0024. Nas modalidades, o composto não é FNL-0026. Nas modalidades, o composto não é FNL-0016. Nas modalidades, o composto não é FNL-0010. Nas modalidades, o composto não é FNL-0012. Nas modalidades, o composto não é FNL-0030. Nas modalidades, o composto não é FNL-0036. Nas modalidades, o composto não é FNL-0037. Nas modalidades, o composto não é FNL-0038.

[0391] Nas modalidades, o composto não é 966844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917181 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917105

ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 960005 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917332 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916860 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916929 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917680 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917876 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 957805 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966794 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 957833 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916860 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917105 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917181 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966976 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 917162 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916929 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 957805 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916960 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 996844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 996849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 996854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 717105 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916929 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 966849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo.

não é 917105 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é 916929 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-002 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0006 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0007 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0008 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0004 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0005 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0009 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0001 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0013 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0014 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0015 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0024 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0026 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0016 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0010 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0012 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0030 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0036 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0037 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é FNL-0038 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo.

[0392] Nas modalidades, o composto não é SMDC 917105. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917102. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916899. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917181. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916860. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916860. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966906. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917138. Nas modalidades, o composto não é SMDC 960055. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966921. Nas

modalidades, o composto não é SMDC 966976. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917632. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917192. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966938. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957780. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966844. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966854. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966782. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966849. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966859. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966539. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966781. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966846. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957828. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966783. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966536. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966541. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966794. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966793. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966785. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966538. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966858. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966857. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966789. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957835. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957827. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966844. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916860. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917162. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966849. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917105. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916929. Nas modalidades, o composto não é SMDC 996794. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917181. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966854. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966976. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957805. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957833. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916960.

[0393] Nas modalidades, o composto não é SMDC 917105 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917102 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916899 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917181 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916860 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas

modalidades, o composto não é SMDC 916860 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966906 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917138 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 960055 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966921 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966976 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917632 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC917192 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966938 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957780 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966782 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966859 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966539 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966781 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966846 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957828 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966783 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC966536 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966541 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966794 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966793 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966785 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966538 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966858 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC

966857 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966789 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957835 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957827 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966844 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916860 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917162 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966849 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917105 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916929 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 996794 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 917181 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966854 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 966976 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957805 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 957833 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo. Nas modalidades, o composto não é SMDC 916960 ou um análogo ou pró-fármaco do mesmo.

III. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0394] Num aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica que inclui um composto descrito no presente documento e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0395] Nas modalidades, a composição farmacêutica inclui uma quantidade eficaz do composto. Nas modalidades, a composição farmacêutica inclui uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto. Nas modalidades, a composição farmacêutica inclui um segundo agente (por exemplo, um agente anticâncer). Nas modalidades das composições farmacêuticas, a composição farmacêutica inclui um segundo agente numa quantidade terapeuticamente eficaz. Nas modalidades, o agente anticâncer é um inibidor de EGFR (por exemplo, gefitinib (IressaTM), erlotinibe (TarcevaTM), cetuximabe (ErbituxTM), lapatinibe (TykerbTM),

panitumumabe (VectibixTM), vandetanibe (CaprelsaTM), afatinibe/BIBW2992, CI-1033/canertinibe, neratinibe/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinibe/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinibe, AZD8931, AEE788, pelitinibe/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035 ou BMS-599626). Nas modalidades, o agente anticâncer é erlotinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é gefitinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é lapatinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é panitumumabe.

[0396] As composições farmacêuticas podem incluir isômeros ópticos, diastereômeros, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos moduladores revelados no presente documento. O composto incluído na composição farmacêutica pode ser covalentemente ligado a uma porção de veículo. Alternativamente, o composto incluído na composição farmacêutica não é covalentemente ligado a uma porção de veículo.

IV. MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CÂNCER

[0397] Num outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de câncer num indivíduo precisando de tal tratamento (paciente). O método incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito no presente documento (incluindo modalidades, exemplos, figuras, tabelas) ao indivíduo. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer de pâncreas, câncer de mama ou leucemia. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão de células não pequenas. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de cólon. Em algumas modalidades, o câncer é câncer colorretal. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de mama. Em algumas modalidades, o câncer é leucemia. Em algumas modalidades, o câncer é câncer pancreático. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a K-Ras aberrante. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras mutante. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras G12C. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras G12D. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras G12V. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a

uma K-Ras G12S. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras G13C. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado a uma K-Ras G13D. Nas modalidades, o tratamento não inclui prevenção.

[0398] Os compostos da invenção (ou seja, compostos descritos no presente documento, incluindo nas modalidades, exemplos, figuras, tabelas) podem ser administrados individualmente ou podem ser coadministrados ao paciente. A coadministração destina-se a incluir administração simultânea ou sequencial dos compostos individualmente ou em combinação (mais de um composto). Desta forma, as preparações também podem ser combinadas, quando desejado, com outras substâncias ativas (por exemplo, para reduzir a degradação metabólica ou agentes anticâncer). Nas modalidades, o agente anticâncer é um inibidor de EGFR (por exemplo, gefitinib (Iressa™), erlotinibe (Tarceva™), cetuximabe (Erbitux™), lapatinibe (Tykerb™), panitumumabe (Vectibix™), vandetanibe (Caprelsa™), afatinibe/BIBW2992, CI-1033/canertinibe, neratinibe/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinibe/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinibe, AZD8931, AEE788, pelitinibe/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035 ou BMS-599626). Nas modalidades, o agente anticâncer é erlotinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é gefitinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é lapatinibe. Nas modalidades, o agente anticâncer é panitumumabe.

V. MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE ATIVIDADE

[0399] Num aspecto é fornecido um método de redução do nível de atividade de uma proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), sendo que o método inclui colocar a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em contato com um composto descrito no presente documento (incluindo nas modalidades, exemplos, figuras e tabelas). Em algumas modalidades, a atividade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é sua atividade de GTPase, troca de nucleotídeo, ligação de GDP ou GTP diferencial, ligação de proteínas efetoras, ativação de proteínas efetoras, ligação ao fator de troca de guanina (GEF), troca de nucleotídeos facilitada por GEF, liberação de fosfato, liberação de nucleotídeos, ligação a nucleotídeos, K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B

humana) localização subcelular, processamento pós-traducional de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), modificações pós-traducionais de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), prenilação, ou uma via de sinalização de K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a atividade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é sua atividade de GTPase, troca de nucleotídeo, ligação de proteína efetora, ativação de proteína efetora, ligação de fator de guanina (GEF), troca de nucleotídeos facilitada por GEF, liberação de fosfato, liberação de nucleotídeos, ligação de nucleotídeos, ou a atividade de uma via de sinalização de K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a atividade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é a atividade de uma via de sinalização ativada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (ou seja, o método reduz a atividade da via de sinalização ativada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)). Em algumas modalidades, a modulação está aumentando a atividade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a modulação está reduzindo a atividade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras humana. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G12C. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G12V. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G12S. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G12D. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G13C. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana inclui uma mutação G13D. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana é uma proteína K-Ras4A humana. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana é uma proteína K-Ras4B humana. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A e/ou K-Ras humana 4B). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras

humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras ativada (por exemplo, K-Ras 4A e/ou K-Ras humana 4B). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) está dentro de uma célula biológica (por exemplo, uma célula cancerígena). Em algumas modalidades, a célula biológica forma parte de um organismo. Em algumas modalidades do método de modulação da atividade de uma proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) que inclui colocar a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em contato com uma quantidade eficaz de um composto descrito no presente documento (inclusive nas modalidades, exemplos, figuras e tabelas), o composto é menos eficaz na modulação da atividade de uma proteína H-Ras (por exemplo, em comparação com o nível de modulação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)). Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos duas vezes mais do que modula a atividade de H-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos cinco vezes mais do que modula a atividade de H-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos dez vezes mais do que modula a atividade de H-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos cinquenta vezes mais do que modula a atividade de H-Ras. Em algumas modalidades do método de modulação da atividade de uma proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) que inclui colocar a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em contato com uma quantidade eficaz de um composto descrito no presente documento (inclusive modalidades, exemplos, figuras e tabelas), o composto é menos eficaz na modulação da atividade de uma proteína N-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos duas vezes mais do que modula a atividade de N-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos dez vezes mais do que modula a atividade de N-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos cinquenta vezes mais do que modula a atividade de N-Ras.

humana) pelo menos cinco vezes mais do que modula a atividade de N-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos dez vezes mais do que modula a atividade de N-Ras. Em algumas modalidades do método, o composto modula a atividade de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) pelo menos cinquenta vezes mais do que modula a atividade de N-Ras. Nas modalidades, o composto entra em contato com o aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Nas modalidades, o composto se liga covalentemente ao aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Nas modalidades, o composto entra em contato com H95 de K-Ras 4A humana. Nas modalidades, o composto entra em contato com H95 de K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto entra em contato com H95 tanto de K-Ras 4A humana como K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto inibe a atividade de K-Ras 4A humana. Nas modalidades, o composto inibe a atividade de K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto inibe a atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto é capaz de inibir a atividade de K-Ras 4A humana. Nas modalidades, o composto é capaz de inibir a atividade de K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto é capaz de inibir a atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana. Nas modalidades, o composto inibe a ligação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) a uma segunda proteína. Nas modalidades, o composto inibe a ligação de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) a uma segunda proteína e não inibe a atividade GTPase de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, atividade de GTPase intrínseca). Nas modalidades, o composto inibe a atividade de via a jusante de K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) ativada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A e/ou K-Ras humana 4B). Nas modalidades, o composto inibe a atividade de via a jusante de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) ativada por K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) e não inibe a atividade de GTPase de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana).

humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, atividade de GTPase intrínseca). Nas modalidades, o composto reduz o contato de K-Ras ligada por GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) com uma proteína (por exemplo, componente efetor ou a jusante da via) e não inibe a atividade GTPase de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, atividade de GTPase intrínseca).

[0400] Num outro aspecto, é fornecido um método d modulação de uma proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). O método inclui colocar a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em contato com uma quantidade eficaz de um composto descrito no presente documento (inclusive nas modalidades, exemplos, figuras e tabelas). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) é modulada (por exemplo, inibida em relação à ausência do composto) em localização subcelular de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), processamento pós-traducional de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), modificações pós-traducionais de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), ou uma via de sinalização de K-Ras ligada a GTP (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a modulação está aumentando o processamento pós-traducional ou modificações da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a modulação está reduzindo o processamento pós-traducional ou modificações da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras humana. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G12C. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G12V. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G12S. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G12D. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G13C. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana contém uma mutação G13D. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras humana é uma proteína K-Ras4A humana. Em algumas

modalidades, a proteína K-Ras humana é uma proteína K-Ras4B humana. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras mutante (por exemplo, K-Ras 4A e/ou K-Ras humana 4B). Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) é uma proteína K-Ras ativada. Em algumas modalidades, a proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras humana 4A e/ou K-Ras humana 4B) está dentro de uma célula biológica. Em algumas modalidades, a célula biológica forma parte de um organismo. Nas modalidades, um composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) modula a estabilidade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana). Nas modalidades, um composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) reduz a estabilidade da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, um composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) aumenta a taxa de degradação da proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto.

[0401] Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) entra em contato com o aminoácido correspondente a His95 em K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) reage com His95 em K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) se liga covalentemente ao aminoácido correspondente a His95 em K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) reage covalentemente com His95 em K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) é capaz de ligação ao aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) é capaz de

reagir com His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5)).

[0402] Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) se liga ao aminoácido correspondente a His95 na proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) quando Cys185 de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5) (ou aminoácido correspondente a Cys185 de K-Ras 4B, SEQ ID NO:5) for covalentemente modificado (por exemplo, prenilado, farnesilado). Nas modalidades, o composto (por exemplo, composto descrito no presente documento) se liga ao aminoácido correspondente a H95 na proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5) após a síntese de proteínas, quando Cys185 de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana (SEQ ID NO:4) e/ou K-Ras 4B humana (SEQ ID NO:5) (ou aminoácido correspondente a Cys185 de K-Ras 4B, SEQ ID NO:5) ainda não foi covalentemente modificado (por exemplo, prenilado, farnesilado).

[0403] Nas modalidades, o composto impede o enovelamento produtivo de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto aumenta o erro de enovelamento de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto aumenta o desenovelamento de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto aumenta a degradação de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-

Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto reduz a ligação de GTP à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto diminui a liberação de GDP por proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto diminui as interações de uma segunda proteína (por exemplo, componente de via, efetor) com K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto diminui a prenilação (por exemplo, farnesilação, geranilgeranilação) de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto diminui a degradação de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto estabiliza a conformação de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à

proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto estabiliza uma conformação de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto. Nas modalidades, o composto reduz a flexibilidade de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto.

[0404] Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos que cerca de 1 hora (por exemplo, menos que cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 ou 50 minutos). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 1 hora (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 ou 50 minutos). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à

proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos que cerca de 1 dia (por exemplo, menos que cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 1 dia (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos que cerca de 1 mês (por exemplo, menos que cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dias). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 1 mês (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dias). Nas modalidades, o composto se liga a K-Ras (por exemplo, apenas K-Ras 4B, apenas K-Ras 4A, ou tanto K-Ras 4A quanto K-Ras 4B). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de função de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) numa célula (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 48 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 ou 48 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 48 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 ou 48 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de função de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 72 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 ou 72 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana),

entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) em relação à ausência do composto, em menos de 72 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 ou 72 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de função de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 100 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100 horas). Nas modalidades, o composto diminui (por exemplo, em pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) o nível de proteína de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana) (por exemplo, por ligação à proteína K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana), entrando em contato com o aminoácido correspondente a His95 de K-Ras (por exemplo, K-Ras 4A humana e/ou K-Ras 4B humana)) em relação à ausência do composto, em menos de 100 horas (por exemplo, menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100 horas).

VI. EXEMPLOS

[0405] O desenvolvimento de inibidores de pequenas moléculas que alvejam

diretamente Ras é altamente desejável, porém revelou ser um grande desafio. Todas as isoformas da proteína Ras (HRas, NRas e KRas) exercem funções essenciais em células normais. Portanto, um fármaco de alvejamento de Ras desejável poderia alvejar especificamente a forma oncogênica da proteína. No entanto, o alvejamento de K-Ras (sem distinguir entre proteína tipo selvagem e mutante) poderia ser uma abordagem eficaz, uma vez que todas as isoformas são redundantes em tecidos normais e espera-se que a eliminação de uma seja tolerável.

[0406] Recentemente, constatou-se que a histidina 95 (H95) em KRas - um resíduo que não era considerado anteriormente como um potencial alvo de fármaco em KRas, poderia ser covalentemente modificada por eletrófilos. A importância desta constatação é que H95 é exclusiva para KRas, (Q em HRas e L em NRas, Figura 1). Isto cria a oportunidade de alvejamento direto de fármaco neste local exclusivo. Além disto, o alvejamento de H95 como é em domínio G, poderia afetar as variantes de splicing Kras4A e 4B de KRas. A proteína KRas covalentemente modificada (por exemplo, irreversivelmente) poderia ser enviada para degradação ou - visto que H95 reside na hélice 3 perto do switch II - esta modificação poderia prejudicar a ligação de efetor(es). Desde então, utilizou-se a proteína mutante de H95C e a captura de dissulfeto para encontrar pequenos fragmentos de moléculas que se ligam nesse local. Estes estudos levaram à descoberta de duas séries de acertos com SAR demonstrável: triazóis e fenilacetamidas. Através de uma abordagem iterativa, a funcionalização de acertos selecionados com grupos eletrofílicos irreversíveis continuou. Um destes eletrófilos irreversíveis – um triazol com uma porção de epóxido, bloqueou o crescimento de fibroblastos embrionários de camundongos (MEFs) ativado por KRas, porém não os MEFs ativados por BRAF. Este composto (FNL-0012) modificou covalentemente a proteína KRas de H95C; no entanto, causou uma modificação mínima em C185 na proteína KRas WT e não modificou a proteína FMe-KRas in vitro. Na cultura de células, este composto causou a interrupção do crescimento em 24 horas e uma redução na fosforilação de MEK 1 h após o início do tratamento, tanto em MEFs de KRas quanto em linhagens celulares de câncer pancreático e não em MEFs de BRAF. Este composto pode funcionar através de ligação não covalente à proteína KRas. Para

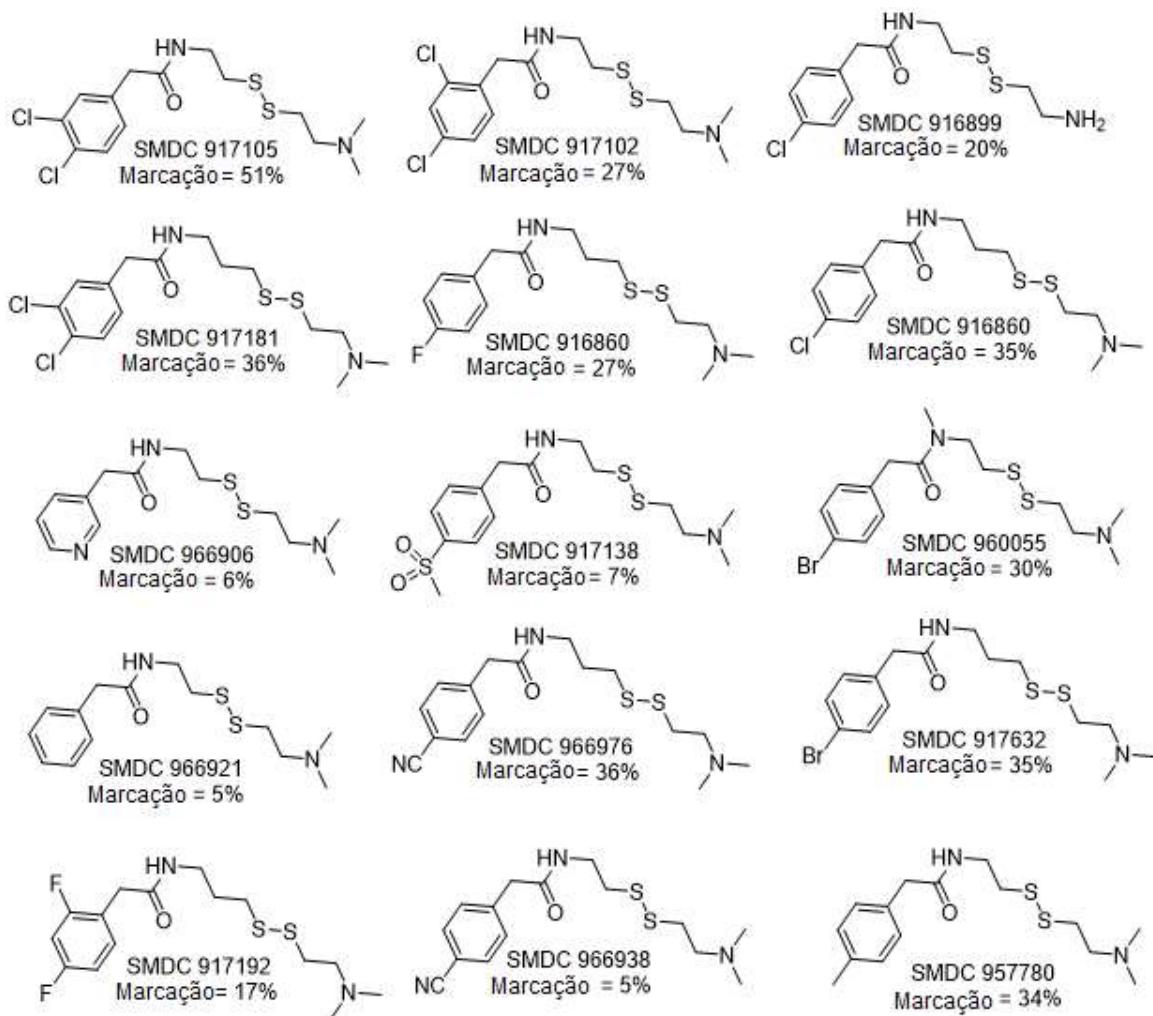
investigar a função do oxigênio de epóxido, um composto de controle de ciclopropila foi preparado. Este análogo não causou a interrupção do crescimento ou qualquer perturbação na sinalização de MAPK. O FNL-0012 pode se ligar a KRas não covalentemente em virtude de uma interação de ligação a H entre o oxigênio de epóxido e a cadeia lateral de H95. O FNL-0012 pode se ligar num bolso próximo a H95, influenciando a ligação de Switch2/efetor(es) a KRas.

EXEMPLO 1. ANÁLISE DE CAPTURA

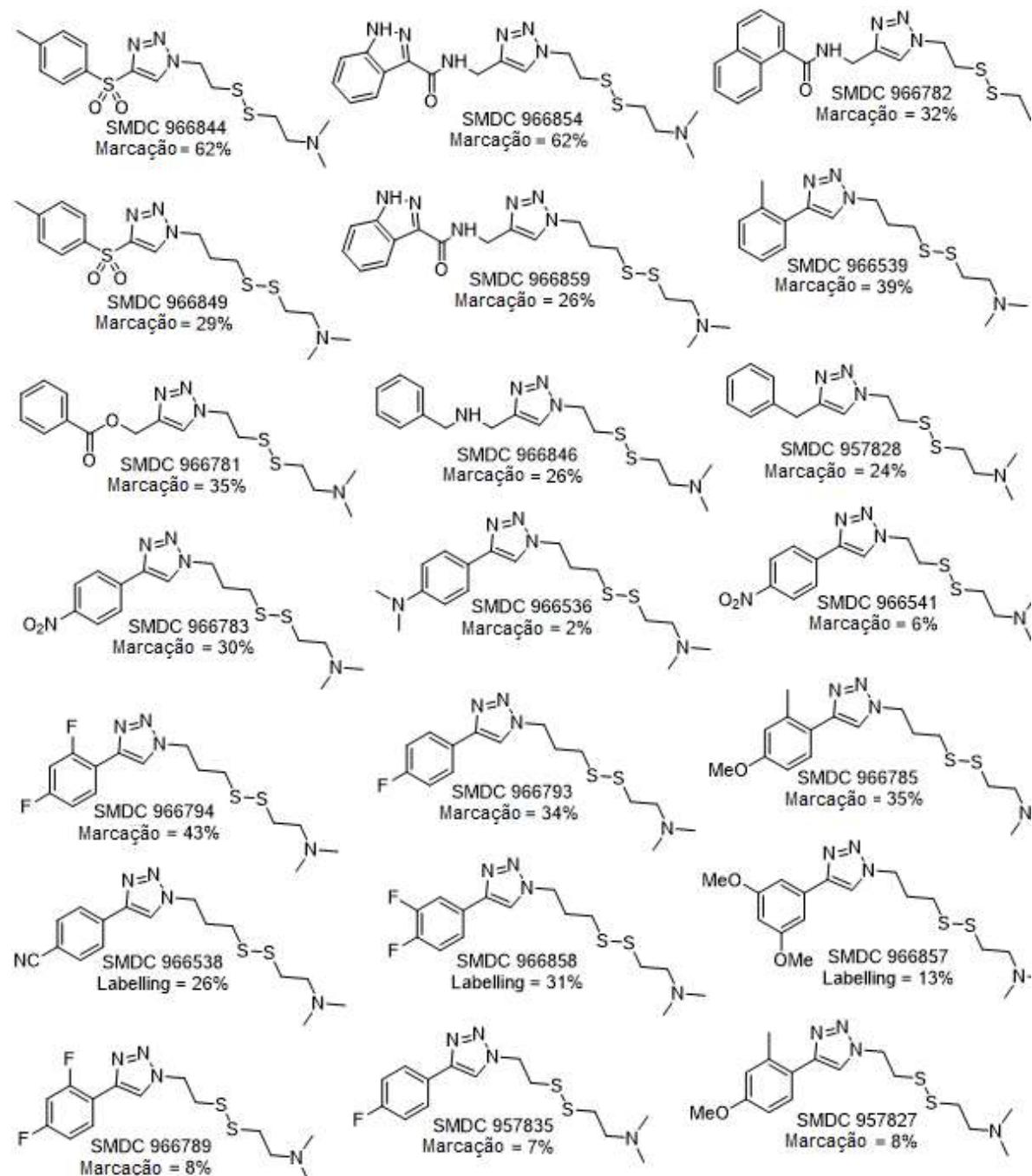
[0407] A captura de dissulfeto é uma abordagem baseada em fragmentos sítio-dirigido para a descoberta de fármacos, que permite a triagem de fragmentos contendo dissulfeto de baixa afinidade contra um resíduo de cisteína nativo ou introduzido de uma proteína alvo. A ligação de fragmentos é reversível e pode ser ajustada para favorecer a detecção apenas dos fragmentos de ligação mais forte através do uso de concentrações crescentes de um redutor (tipicamente β -mecaptoetanol). Essa ligação não é puramente ativada pela reatividade; é influenciada pelas interações proteína/ligante e é independente do pKa ou da exposição da superfície. Os fragmentos ligados são detectados por espectrometria de massa e fornecem uma vantagem ao processo de descoberta de fármacos.

[0408] Para alvejar especificamente H95, gerou-se a proteína mutante Kras4b H95C (1-169) e a utilizou-se a mesma (carregada com GppNHp), para procurar compostos que pudessem se ligar a KRas ativa em estreita proximidade com H95. Uma análise de captura de uma biblioteca de fragmentos contendo dissulfeto foi realizada na Universidade da Califórnia em São Francisco. A análise inicial consistia em >1600 fragmentos e resultou em vários acertos. Foram selecionados 52 compostos representativos deste conjunto de dados para avaliação adicional numa análise de resposta à dosagem.

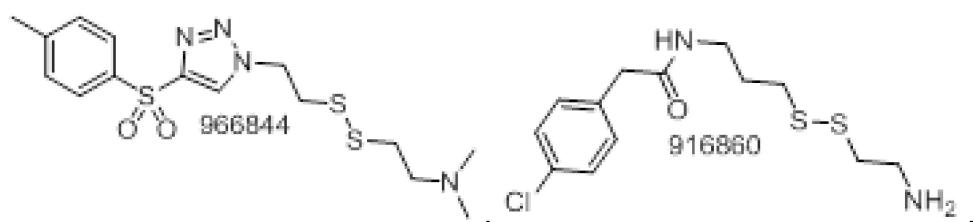
EXEMPLO 2. COMPOSTOS INCLUINDO FENILACETAMIDA

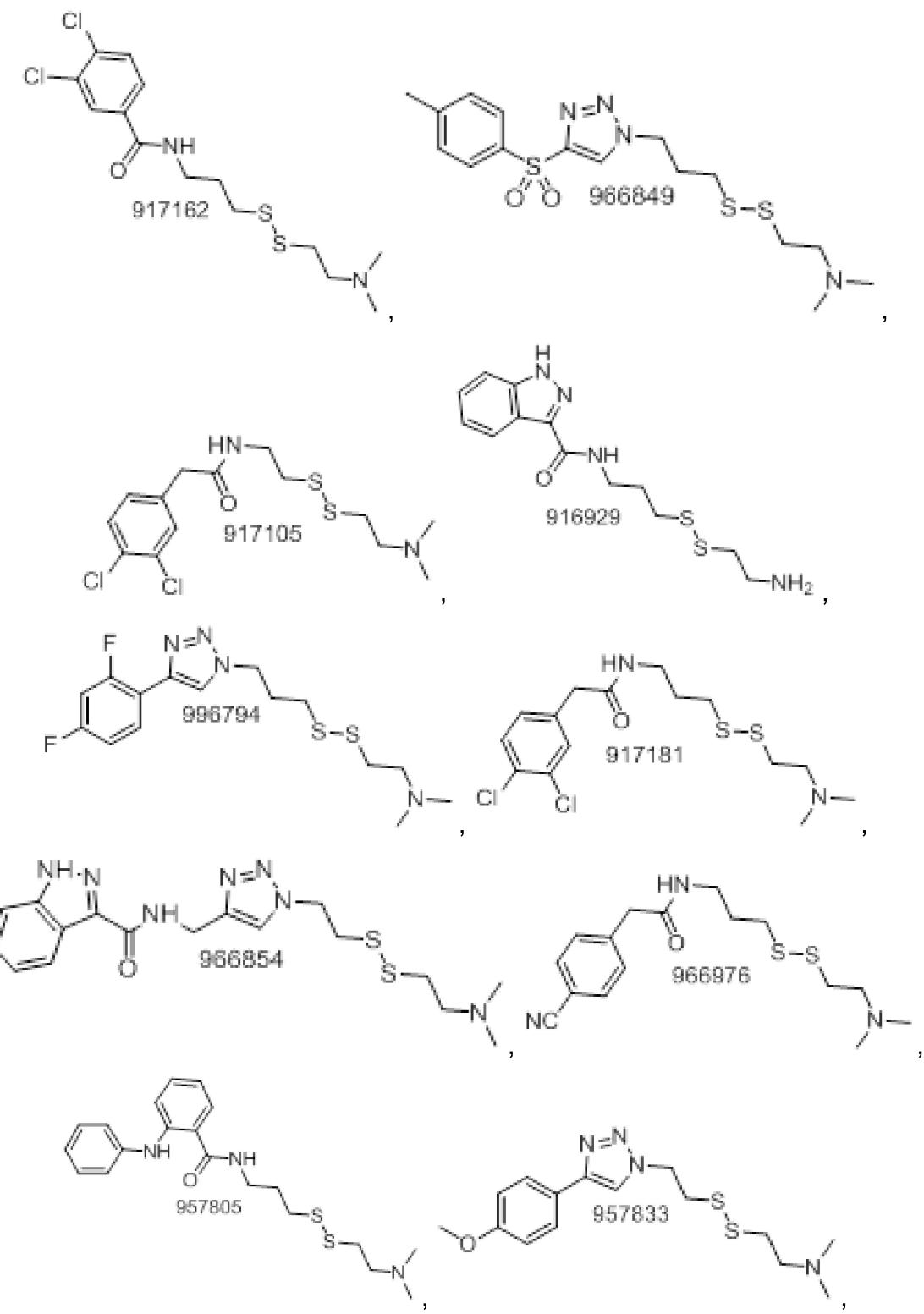


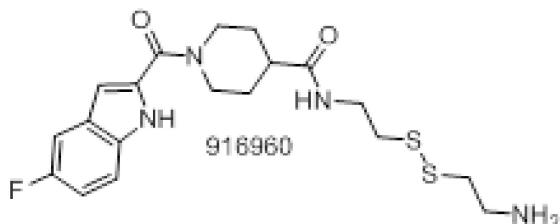
EXEMPLO 3. COMPOSTOS INCLUINDO TRIAZOL



EXEMPLO 4. COMPOSTOS DE LIGAÇÃO ADICIONAIS







EXEMPLO 5. MODIFICAÇÃO DE PORÇÕES DE DISSULFETO PARA PORÇÕES ELETROFÍLICAS ALTERNATIVAS

[0409] Os esforços da química se concentraram na funcionalização de acertos selecionados com porções eletrofílicas (por exemplo, irreversíveis) (Figura 5). Estes compostos covalentes foram analisados inicialmente quanto à afinidade de ligação a K-Ras usando métodos de espectrometria de massa/biofísicos /bioquímicos, que foram seguidos por experimentos baseados em células. Modificou-se 966844, 966854 e 917105 com uma fração eletrofílica de tetrafluorofenoximetil cetona para gerar análogos covalentes dos acertos originais (Figura 5), então as substituições do grupo ligante (Figura 5) e a introdução de eletrófilos alternativos (Figura 5) foram investigadas.

EXEMPLO 6. CARACTERIZAÇÃO BIOLÓGICA

[0410] Utilizou-se fibroblastos de embriões de camundongos (MEFs) que foram resgatados por KRas4b G12D ou BRAF V600E, que são essenciais para a proliferação destas células (Drosten et al. EMBO Journal, 2010). A inibição da via KRas/MAPK nessas células resulta em interrupção do crescimento, tornando estes MEFs ativados por KRas ou BRAF uma ferramenta útil na descoberta de fármacos de Ras.

[0411] O composto FNL-0012 (derivado de epóxido de 966844) mostrou uma parada de crescimento dose-dependente em MEFs KRAS4b G12D, sem sinais de toxicidade, sugerindo um efeito inibitório direto sobre KRAS. A parada do crescimento foi observada dentro de 24 horas após o início do tratamento (Figura 8A) e era muito claramente dose-dependente após 45h, sem toxicidade até 50 µM (Figura 8C). Foi observada uma redução no nível de KRas após 45 horas de tratamento, porém não em 24 horas.

[0412] Em seguida, as células de carcinoma do pâncreas HupT4 foram tratadas com FNL-0012 e FNL-0010 - um derivado epóxido do fragmento 917105, durante 24h. O FNL-0012 interrompeu o crescimento destas células em 24 horas,

um aglutinante mais fraco (com base nos dados de resposta à dosagem da análise de captura) FNL-0010 não afetou a proliferação celular neste ensaio (Figura 8F). A análise da sinalização de MAPK em HupT4 revelou uma infrarregulação de P-MEK e P-Erk em menor extensão após 24 horas de tratamento com FNL-0012, porém não com FNL-0010 neste ensaio (Figura 7E).

EXEMPLO 7. MODIFICAÇÃO COVALENTE DE K-RAS

[0413] Tanto FNL-0012 quanto FNL-0010 não tinham marcador totalmente processado (KRas farnesilada e carboximetilada (FMe-KRas) (análise de MALDI-TOF) e, quando reagiram com a proteína de KRas 1-188 de comprimento total, uma modificação mínima para C185 com FNL-0012 foi observada após 24 horas (Figura 9). Este nível de modificação é muito pequeno para justificar o grau de parada do crescimento observado em MEFs dentro de 24 horas após o tratamento com este composto.

[0414] Em seguida, todos os três epóxidos sintetizados (estruturas representadas na Figura 10A) foram reagidos com KRas H95C (1-169) para investigar a reatividade naquele local. Todos os três compostos marcaram covalentemente C95, porém o nível de modificação desta cisteína por derivados de dois fragmentos de ligação fortes da análise de captura (FNL-0012 e -0030) era significativamente maior (Figura 10B) do que o ligante mais fraco FNL-0010.

EXEMPLO 8. CARACTERIZAÇÃO BIOLÓGICA ADICIONAL

[0415] Os derivados de FNL-0012 mostrados na Figura 11A foram sintetizados para serem usados como controle em experimentos bioquímicos e baseados em células: tetraidrofurano (FNL-0036), ciclopropila (FNL-0037) e oxetano (FNL-0038). As células de carcinoma do pâncreas HupT4 tratadas com FNL-0012 ou os compostos de controle acima responderam com parada de crescimento apenas para FNL-0012 (Figura 11B). Houve uma redução na sinalização de MAPK com FNL-0012 apenas em 24h e na proteína KRas e sinalização de MAPK após 72h (Figura 11C).

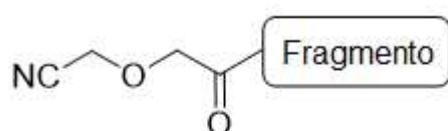
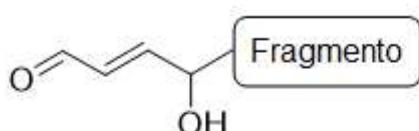
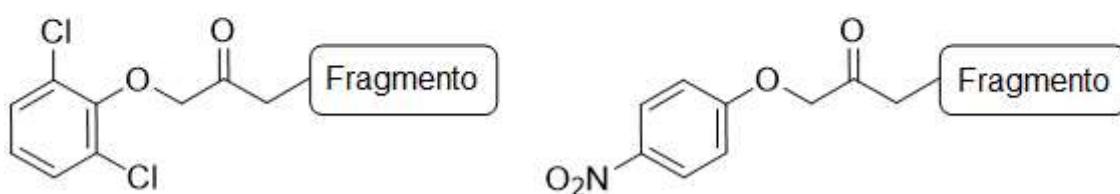
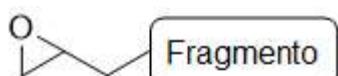
EXEMPLO 9. CARACTERIZAÇÃO BIOLÓGICA EM CÉLULAS INDEPENDENTES DE BRAF V600E, RAS

[0416] Os efeitos de FNL-0012 foram investigados em MEFs ativados por BRAF V600E que são independentes de Ras. FNL-0012 não causou parada do

crescimento em MEFs de BRAF V600E, nem diminuiu a fosforilação de MEK (Figura 12A a 12B).

EXEMPLO 10. DERIVATIZAÇÃO DE COMPOSTO CONTÍNUA

[0417] Eletrófilos alternativos estão sendo investigados e uma ogiva específica para histidina está sendo desenvolvida. Com este propósito, linhagens celulares de MEF que expressam Kras H95Q foram geradas. Estes dois pares de MEFs de Kras serão usados: G12D vs G12D/H95Q e WT vs WT/H95Q para investigar a eficácia dos compostos contra a especificidade de ligação a K-ras e H95.

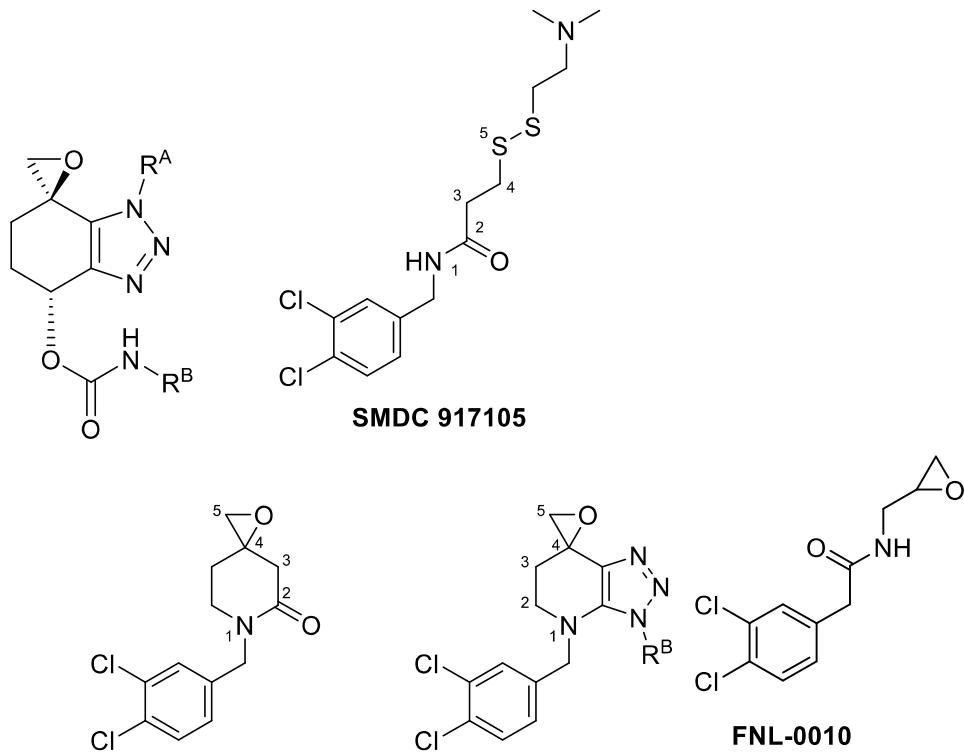


$n = 0, 1$

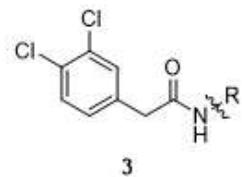
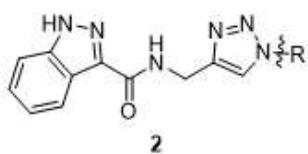
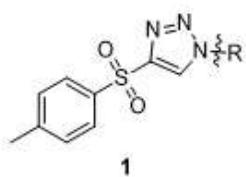
R = Et, *t*Bu, Ph
X = NH or O

[0418] Os espiroepoxitriazóis do tipo fumagilina inibem irreversivelmente aminopeptidato de metionina 2 (MetAP2) com atividade celular potente através da modificação covalente de His231 (Morgen *et al.* 2016 (DOI: 10.1021/Acschembio.5b00755)), incorporado no presente documento a título de

referência para múltiplas finalidades). Esforços contínuos estão incorporando eletrófilos similares nos compostos descritos no presente documento, que alvejam especificamente a Kras H95.

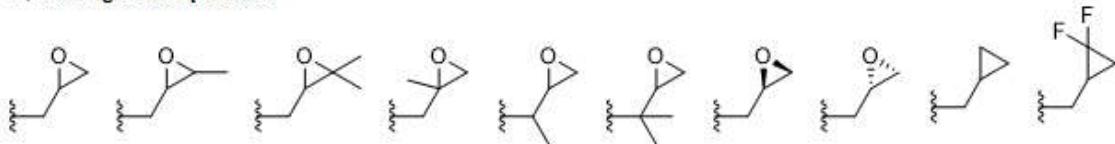


[0419] Para investigar ainda mais a função do grupo epóxido na inibição de K-Ras, sintetiza-se vários análogos de FNL-0010, -0012 e -0030. Inicialmente, explora-se o efeito do impedimento estérico na ligação do epóxido. Também são examinados vários compostos heterocíclicos com o objetivo de imitar a interação da ligação a H proposta do oxigênio de epóxido com H95. Por fim, grupos eletrofílicos alternativos estão sendo investigados para modificação covalente de H95.

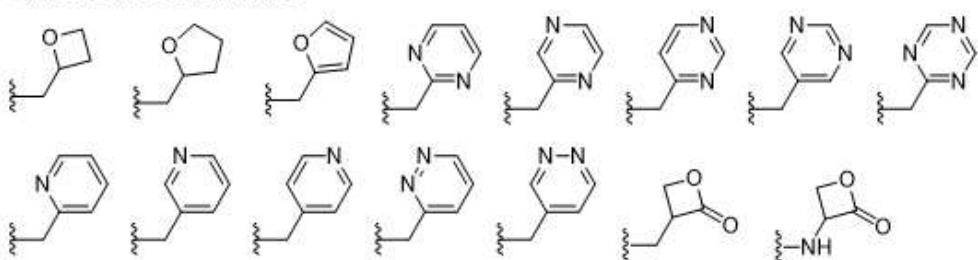


R =

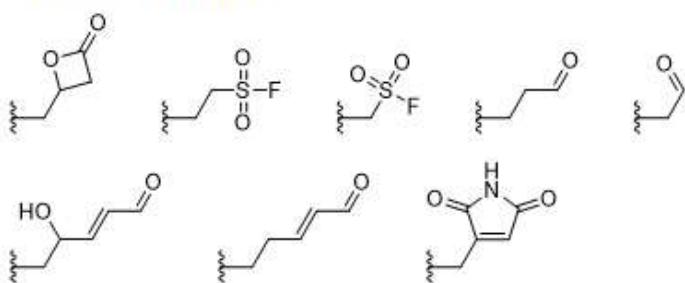
A) Análogos de Epóxidos



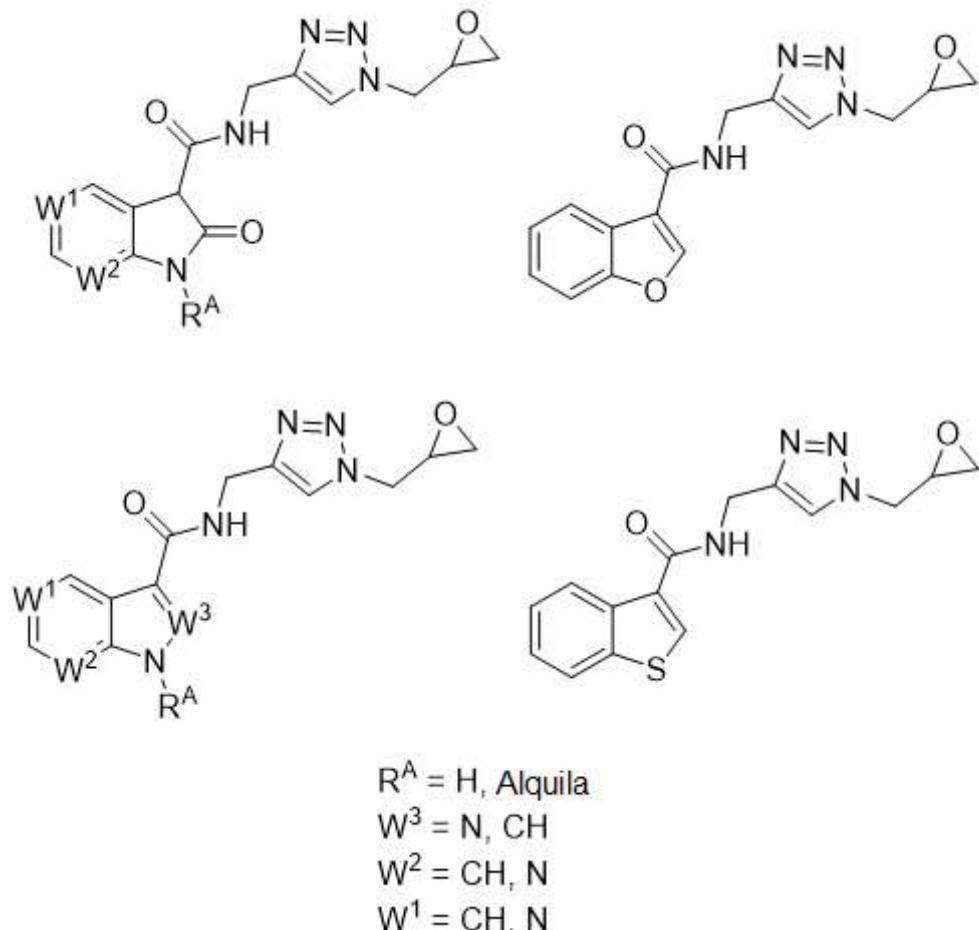
B) Heterociclos Alternativos



C) Eletrófilos Alternativos



[0420] Derivados de composto FNL-0030 estão sendo investigados.



EXEMPLO 11: CARACTERIZAÇÃO IN VITRO ADICIONAL

[0421] Num experimento similar ao Exemplo 6, uma linhagem celular de câncer pancreático HupT4 que hospeda a mutação de KRAS G12V e considerada dependente de RAS mostrou parada no crescimento e redução dose-dependente no nível de KRAS e sinalização MAPK associada ao tratamento com FNL-0012 (Figura 13).

EXEMPLO 12: CARACTERIZAÇÃO DE ENANTIÔMEROS SELECIONADOS

[0422] Enantiômeros únicos de FNL-0012, compostos FNL-0042 (S) e FNL-0044 (R), então enantiômeros únicos correspondentes de FNL-0030, compostos FNL-0043 (S) e FNL-0045 (R), foram sintetizados (Figura 14A). Estes enantiômeros foram investigados usando uma análise MS de MALDI-TOF usando KRAS4b (1-169) H95C e também ensaios baseados em célula. O nível de modificação covalente para KRAS4b H95C era significativamente mais alto no enantiômero (R)

em comparação com a contraparte (S) (Figura 14B). Isto também foi traduziu em atividade antiproliferativa de isômeros (*R*), com (S) inativo (Figura 14C).

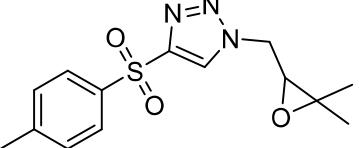
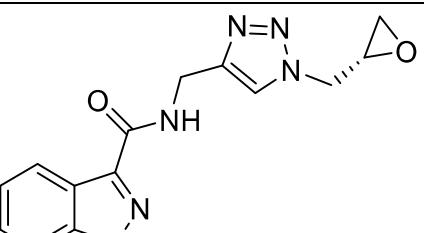
EXEMPLO 13: ANÁLOGOS DE FNL-0045

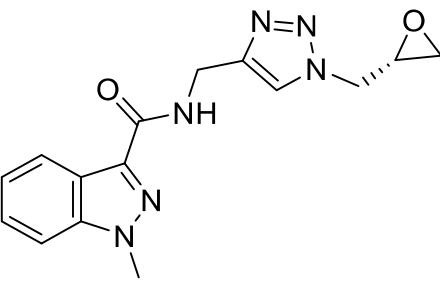
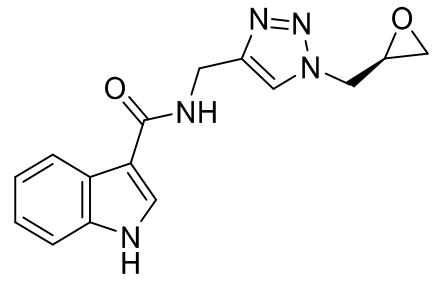
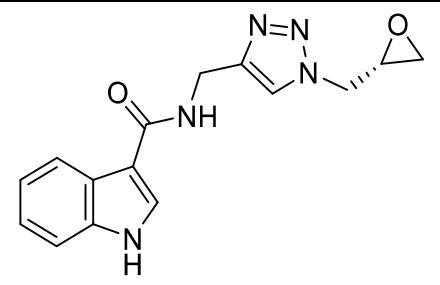
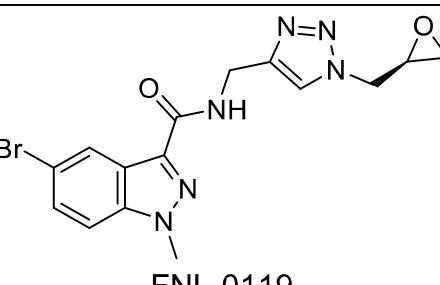
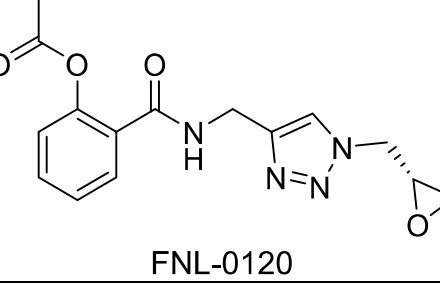
[0423] Análogos do composto FNL-0045 (Figura 15A) foram sintetizados e avaliados. A substituição metila que converte o imidazol em indol aumentou a estabilidade do composto e impediu a formação de dímero. A Figura 15B demonstra que o composto FNL-0088 (enantiômero *R*) foi comparado favoravelmente no ensaio de proliferação com o enantiômero (S), composto FNL-0090.

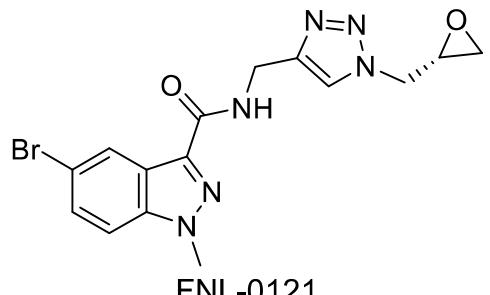
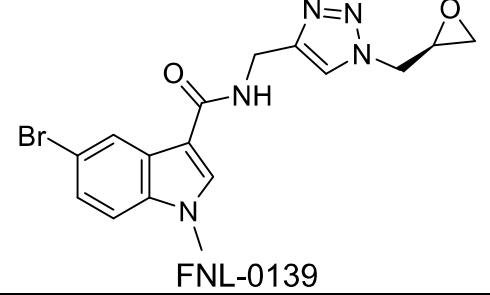
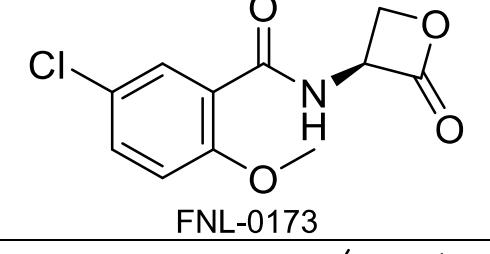
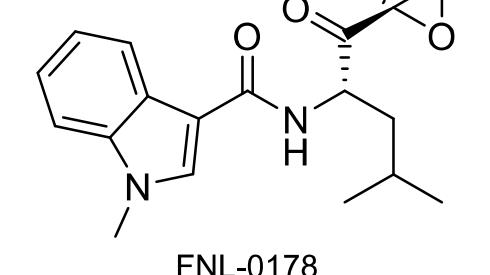
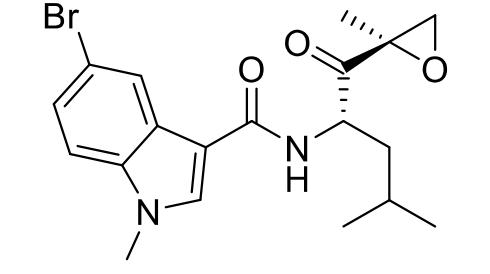
EXEMPLO 14: COMPOSTOS ADICIONAIS

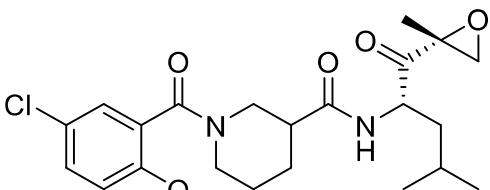
[0424] A Tabela 1 é uma tabela que resume os níveis de marcação covalente a C95 como analisado por MS de MALDI-TOF para uma série de compostos sintetizados. A proteína KRAS4b H95C/C118S recombinante foi usada numa forma carregada de GDP (inativa) ou a troca de nucleotídeos foi realizada conforme descrito na Seção Experimental abaixo. Ambas as espécies, GDP ou análogo não hidrolisável de GTP – KRAS4b H95C/C118S carregado com GppNHp, foram reagidas com um painel de epóxidos e analisadas por MS de MALDI-TOF para avaliar o nível de modificação covalente em C95 após 3 h, 6 h ou 24 h de incubação com a proteína. Todos os isômeros *R* mostram atividade aumentada em comparação com os isômeros *S*. A proteína num estado GDP mostra um nível mais alto de modificação covalente do que a proteína carregada com GppNHp.

[0425] **TABELA 1.**

Composto	GDP			GppNHp		
	3h	6h	24h	3h	6h	24h
 FNL-0058	0	0	0	0	0	0
 FNL-0088	3	9	38	0	3	13

 FNL-0090	0	0	0	0	0	0
 FNL-0092	7	18	72	2	4	25
 FNL-0112	0	5	31	0	2	11
 FNL-0119	23	52	96	0	4	19
 FNL-0120	5	12	45	2	3	14

 FNL-0121	3	10	49	0	2	10
 FNL-0126	36	73	98	0	2	17
 FNL-0139	19	42	91	3	4	22
 FNL-0173	87	91	89	76	81	78
 FNL-0178	0	0	0	0	0	0
 FNL-0179	0	0	0	0	0	0

 FNL-0194	0	0	0	0	0	0
---	---	---	---	---	---	---

EXEMPLO 15: ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

[0426] A viabilidade celular na presença de compostos (discutida nos exemplos acima) foi medida usando CellTiter-Glo (Promega). As células foram inoculadas em placas de 384 poços de parede preta (Greiner, 781091) em densidades de acordo com seu tempo de duplicação (para MEFs tipicamente 1.000 células/poço em 20 µl), usando o Multidrop Combi Reagent Dispenser (Thermo). As mesmas foram incubadas de um dia para o outro a 37°C numa atmosfera umidificada de 5% de CO₂ antes da adição do composto.

[0427] A adição de composto e dimetilsulfóxido (DMSO) a microplacas foi realizada usando o manipulador de líquido da Access Laboratory Workstation (Labcyte) e Echo 555 (Labcyte). As placas de origem com compostos e DMSO foram preparadas e o Echo 555 foi usado para transferir 50 nl de composto, DMSO ou ambos para os poços adequados. Cinco µl de meio de cultura completo foram adicionados a todos os poços da microplaca após a adição de composto. A concentração final mais alta em cada ensaio era 100 µM ou 50 µM com entre sete a 12 diluições. A concentração final de DMSO em todos os poços era 0,2%.

[0428] As células foram incubadas com compostos durante 72 h. Todas as condições foram feitas em triplicatas e os experimentos realizados pelo menos três vezes. Os níveis celulares de ATP (um indicador de contagem de células) foram determinados com o ensaio de luminescência CellTiter-Glo (CTG, Promega G7573), usando um leitor de placas EnVision (PerkinElmer).

[0429] As placas foram coletadas em dois momentos. No momento da adição de fármaco, uma placa para cada linha celular sem compostos adicionados recebeu 5 µl de meio e foi coletada para representar uma medida da população de células no momento da adição do composto (T0). Após 72 h de incubação, as placas tratadas com composto foram coletadas usando reagente CTG e a luminescência

lida usando o EnVision, fornecendo medidas de controle de crescimento (C) e poço tratado com composto (T72). A inibição do crescimento foi calculada por:

$$\frac{T72 - T0}{C - T0} \times 100$$

Curvas de resposta à dosagem foram geradas usando o software Prism 7 (GraphPad).

EXEMPLO 16: ANÁLISE DE IMMUNOBLOT

[0430] Para experimentos de análise por immunoblot, as células enxaguadas três vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS) gelada foram lisadas em gelo, com tampão TNE gelado, suplementado com inibidores de protease e fosfatase Halt (Thermo Scientific) e centrifugadas a 15.000g durante 15 minutos para coletar lisados de células inteiras. A concentração de proteína foi medida com o ensaio de proteína BCA (Pierce). Trinta microgramas de proteína total por amostra foram carregados em géis de gradiente NuPAGE Bis-Tris a 4% a 12% (Life Technologies) e separados por SDS-PAGE. As proteínas foram transferidas para membranas de difluoreto de polivinilideno (PVDF). Os seguintes anticorpos foram usados para immunoblotting: anti-KRAS monoclonal de camundongo (Sigma WH0003845M1, clone 3B10-2F2), anti-RAS de camundongo (Thermo 1862335), anti-pERK1/2 de coelho (T202/Y204; Cell Signaling Technology 4370), anti-ERK1/2 de camundongo (Cell Signaling Technology 4696), anti-p-MEK1/2 de coelho (S217/221; Cell Signaling Technology 9154), anti-MEK1/2 de camundongo (Cell Signaling Technology 4694), anti-p-AKT de coelho (S473; Cell Signaling Technology 4060), anti-AKT de camundongo (Cell Signaling Technology 2920). Vinculina (anti-vinculina de coelho, Cell Signaling Technology 4650) foi usada como um controle de carregamento. Os anticorpos primários foram detectados com anticorpos secundários conjugados à fluorescência (LI-COR).

EXEMPLO 17: PROTOCOLO DE TROCA DE NUCLEOTÍDEO GPPNHP PARA PROTEÍNAS KRAS DE GDP

[0431] Uma solução de 150 a 300 µM de proteína carregada com GDP em tampão de KRAS foi preparada (20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 0,05 mM de TCEP, pH 7,3). A esta foi adicionado vigorosamente um excesso de 1500 × molar de sulfato de amônio a 1 M em tampão de KRAS e a combinação foi cuidadosamente misturada por meio de tubo invertido. Em seguida,

foi preparada uma solução de GppNHp a 250 mM (excesso de 150 molar de GppNHp em proteína; manter em gelo). À proteína foram pipetados 10% de solução de GppNHp preparada, então, adicionou-se uma suspensão de fosfatase alcalina do intestino de bezerro em agarose (Sigma-Aldrich, P0726) para ter 2 unidades de enzima por cada mg de proteína. A mistura de reação foi incubada à temperatura ambiente, girando durante 1 hora e 30 minutos. A fosfatase alcalina foi removida nas esferas de agarose, filtrando a solução para um novo frasco usando o filtro de seringa Millex-GP. A solução restante de GppNHp foi adicionada e incubada durante mais 45 minutos. No final da troca, a proteína foi filtrada novamente, colocada em gelo e purificada num sistema de cromatografia de média pressão NGC (Bio-Rad). Cinco colunas de dessalinização conectadas em faixa ($5 \times$ colunas de dessalinização HiTrap da GE Healthcare 5 ml, 17-1408-01) foram usadas com eluição isocrática de tampão de KRAS a 4 ml/min. A eluição de proteína foi monitorada a 280 nm. A concentração de proteína final foi avaliada por um espectrofotômetro NanoDrop 2000 (Thermo Fisher) usando o coeficiente de atenuação molar $\epsilon = 19685 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. A qualidade da proteína foi confirmada por MALDI e a taxa de troca foi avaliada por ensaio baseado em HPLC.

EXEMPLO 18: PORCENTAGEM DE DETERMINAÇÃO DA MARCAÇÃO PARA COMPOSTOS DE ALVEJAMENTO DE RESÍDUO DE KRAS4B 95 POR IONIZAÇÃO POR DESSORÇÃO A LASER ASSISTIDA POR MATRIZ - ESPECTROMETRIA DE MASSA DE TEMPO DE VOO (MALDI-TOF)

[0432] *Proteínas:* O ensaio usa quatro proteínas como ferramenta:

- KRAS4b(1-169) H95C/C118S mutante carregada com difosfato de guanosina (GDP)
- KRAS4b(1-169) H95C/C118S mutante carregada com imidodifosfato de 5'-guanilila (GppNHp)
- KRAS4b(1-169) C118S mutante carregada com GDP
- KRAS4b(1-169) C118S mutante carregada com GppNHp

[0433] *Reação:* A solução de 20 μM de proteína em tampão de 20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, pH 7,3 foi preparada imediatamente antes do ensaio. Alíquotas de proteína de 20 μl foram dispensadas numa placa de 384 poços de polipropileno, então, os compostos testados (0,8 μl , 10 mM em

DMSO) foram adicionados aos poços adicionados. Para cada reação/ensaio três amostras em branco e três amostras de controle foram preparadas misturando 20 μ l de solução proteica com 0,8 μ l de DMSO ou 10 mM de padrões (compostos 994566 e FB9). O conteúdo dos poços foi cuidadosamente misturado por aspiração, então, a placa foi vedada por tampa adesiva, centrifugada a 2000 g durante 1 minuto e mantida no escuro à temperatura ambiente durante 3, 6 (ou 8) e 24 h.

[0434] *Pré-Tratamento de Alvo de MALDI:* Antes de cada ensaio, o alvo de MALDI (Bruker MPT 384 ground steel BC) foi pré-tratado por pipetagem em cada ponto com 1 μ l de ácido sinapínico saturado em acetonitrila (ACN). Esta etapa melhora significativamente a uniformidade de cristalização de amostra através da placa resultando em melhor sensibilidade de ensaio.

[0435] *Preparação de Amostra de MALDI:* Após 24 h de reação, 2 μ l de misturas de reação foram pipetados em 20 μ l de solução de matriz MALDI (solução saturada de ácido sinapínico em ACN:solução aquosa 1:1 contendo 0,75% de ácido trifluoroacético (TFA)) depositado numa placa de polipropileno de 384 poços. A solução resultante foi misturada por aspiração, centrifugada a 2000 g durante 1 minuto, então, alíquotas de 2 μ l foram dispensadas no alvo de MALDI pré-tratado usando Beckman Coulter Biomek FX^P 96/Span-8 Laboratory Automation Workstation. Por fim, o alvo de MALDI foi seco sob vácuo suave para produzir manchas com a estrutura cristalina fina.

[0436] *Medições de MALDI:* Medições de MALDI-TOF foram realizadas em espectrômetro de massa Bruker Daltonics ultraflex III TOF-TOF usando modo linear e faixa de massa de 5 a 45 kDa. O ganho do detector foi ajustado para $\times 9$ (1734 V), taxa de amostragem para 1 GS/s, conjunto de parâmetros inteligentes de feixe: 3_medium foi usado e a frequência de laser era 66,7 Hz. Os espectros foram automaticamente coletados usando o método AutoXecute personalizado. A potência do laser foi ajustada automaticamente usando o controle difuso. A faixa de seleção de pico foi definida entre 19000 e 20200 Da. A avaliação de pico usa o parâmetro de meia largura definido para ser menor que 30 Da. O controle difuso utilizou o protocolo de Proteínas/Oligonucleotídeos com meia largura mínima 1/6 vez acima do limiar. Até 1500 doses foram coletadas em 500 etapas de dose. A

terminação dinâmica foi implementada para concluir a coleta de dados quando a intensidade do pico estava atingindo o valor de 1200 [a.u.].

[0437] *Processamento de Espectros:* Os espectros foram suavizados por algoritmo SavitzkyGolay usando uma largura de 5 m/z e três ciclos. O algoritmo de detecção de pico de centroide foi usado com limiar de sinal para ruído ajustado para 4, limiar de intensidade relativa a 2%, limiar de intensidade mínima a 20 [a.u], largura de pico de 10 m/z e subtração da linha de base TopHat. A intensidade de pico e a área sob o pico foram avaliadas e registradas para todos os picos entre 19248 Da e 20500 Da para o mutante H95/C118 e 19285 Da e 20500 Da para o mutante C118, respectivamente.

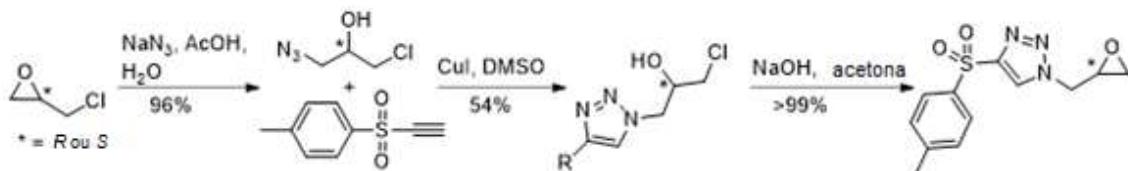
[0438] *Cálculo:* A porcentagem de marcação foi calculada usando a seguinte equação:

$$\begin{aligned} & \text{\% de modificação} \\ & = \frac{\text{altura de pico de proteína modificada}}{\text{altura de pico de proteína modificada} + \text{altura de pico de proteína não modificada}} \\ & \times 100\% \end{aligned}$$

Resultados similares foram obtidos quando a área do pico em vez da altura do pico foi usada para cálculos, no entanto, o método da altura do pico produziu dados mais confiáveis no caso de espectros de baixa qualidade.

[0439] As tabelas que resumem a marcação de proteínas ao longo do tempo por compostos diferentes fornecidos no presente documento são apresentadas na Tabela 1.

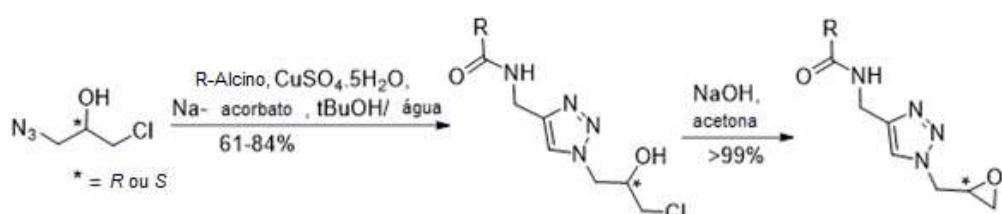
EXEMPLO 19: SÍNTESE DE COMPOSTOS 4-BENZENO SULFONIL TRIAZOL



[0440] O composto 1-(oxiran-2-ilmetil)-4-tosil-1H-1,2,3-triazol foi sintetizado de acordo com o esquema acima. Determinados compostos que compreendem uma porção sulonil triazol foram sintetizados seguindo uma rota análoga. Na primeira etapa, 2-(clorometil)oxirano foi combinado com NaN₃, ácido acético (AcOH), e água e a mistura foi agitada à temperatura ambiente para produzir 1-

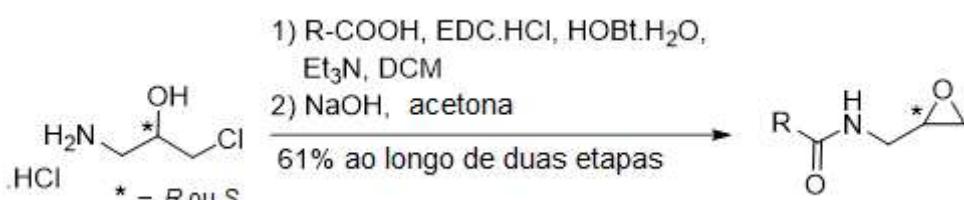
azido-3-cloropropan-2-ol. Este composto foi, então, combinado com etinil *p*-tolil sulfona, CuI (0,05%) em dimetilsulfóxido (DMSO) e agitado à temperatura ambiente durante 18 horas para produzir um composto triazol. Este triazol foi combinado com NaOH (1N) e acetona e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 h para produzir 1- (oxiran-2-ilmetil) -4-tosil-1H-1,2,3-triazol.

EXEMPLO 20: SÍNTESE DE COMPOSTOS 4-METILAMIDO TRIAZOL



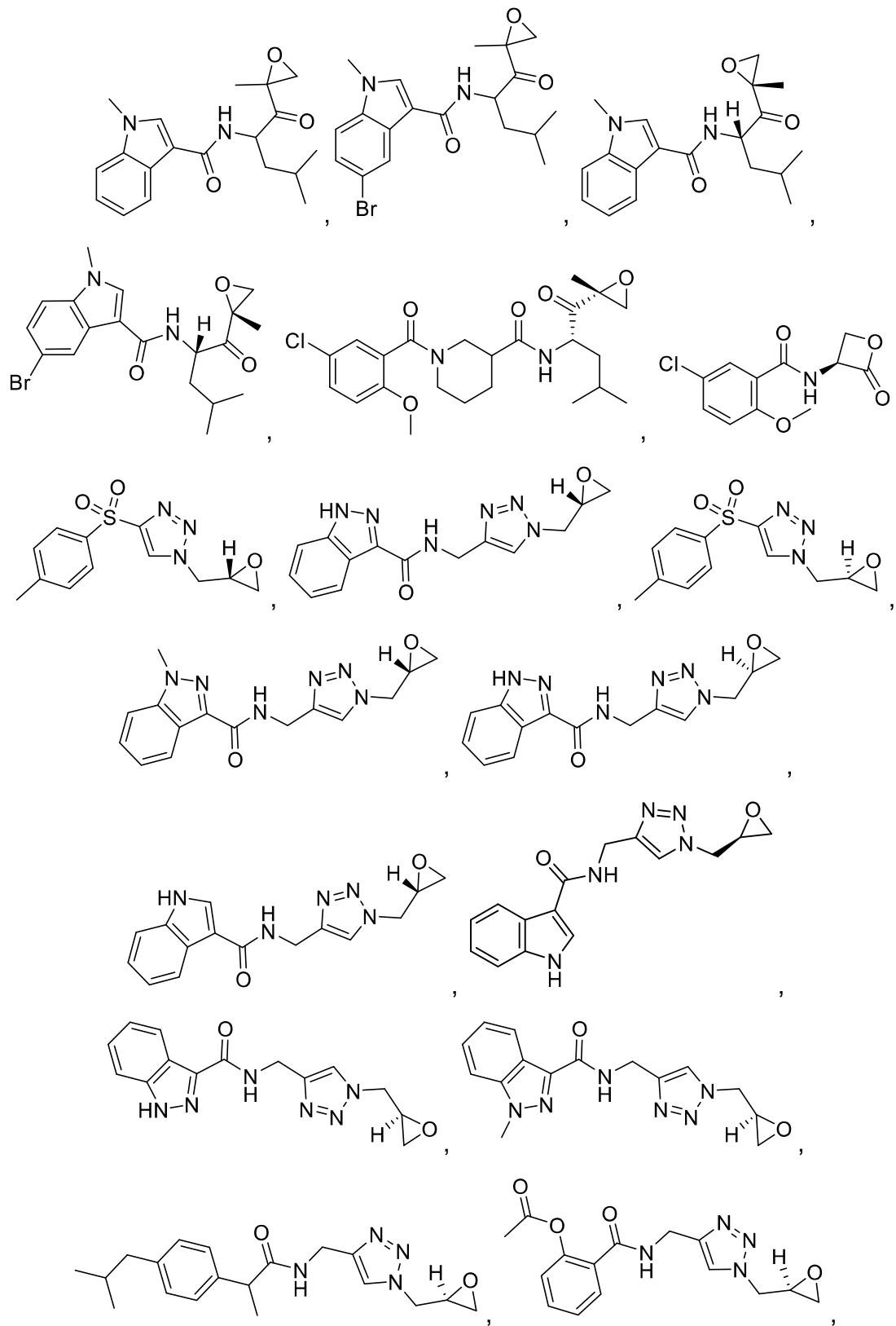
[0441] Determinados compostos que compreendem uma porção 4-metilamido triazol foram sintetizados de acordo com o esquema acima. Na primeira etapa, 1-azido-3-cloropropan-2-ol é combinado com um reagente de R-alcino, CuSO₄.5H₂O (10%), ascorbato de Na (30%), uma mistura de t-butanol e água (tBuOH/água (1:1)), e a mistura foi agitada a 50 °C por 18 h para produzir um composto que compreende uma porção triazol e uma porção 3-cloropropan-2-ol. Este é, então, reagido com NaOH (1N) e acetona à temperatura ambiente durante 1 hora para produzir o composto compreendendo uma porção 4-metilamido triazol.

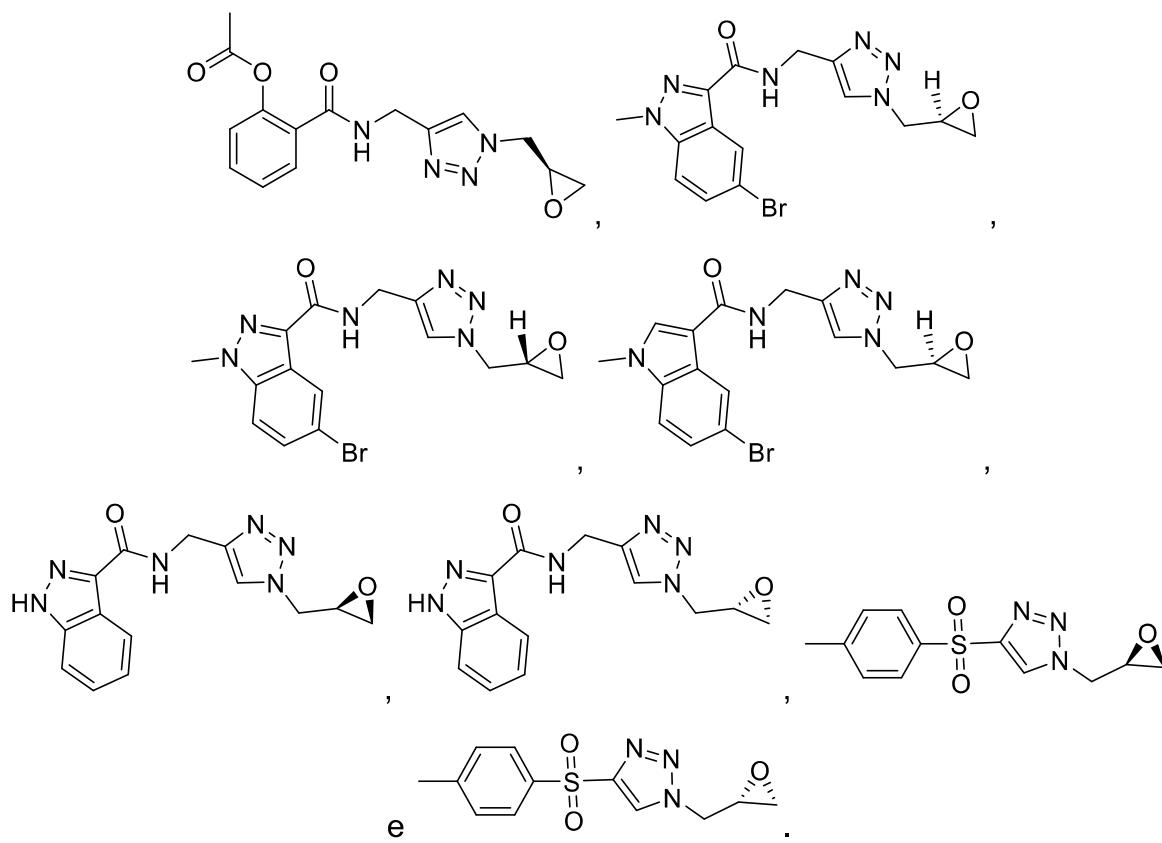
EXEMPLO 21: SÍNTESE DE COMPOSTOS COM UMA PORÇÃO AMIDA



[0442] Determinados compostos revelados no presente documento com uma porção amida, sem uma porção triazol, foram sintetizados de acordo com o esquema acima, em duas etapas. Na primeira etapa, cloridrato de 1-amino-3-cloropropan-2-ol foi combinado com R-COOH, cloridrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl), hidrato de hidróxibenzotriazol (HOBT.H₂O), trietilamina (Et₃N) e diclorometano (DCM), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Na segunda etapa, o produto da primeira etapa foi reagido com NaOH (1N) e acetona à temperatura ambiente durante 30 minutos para produzir o composto final compreendendo uma fração amida, sem um triazol.

[0443] Os seguintes compostos foram sintetizados, por exemplo, em alguns casos, seguindo esquemas sintéticos análogos àqueles mostrados nos Exemplos 19 a 21 acima:

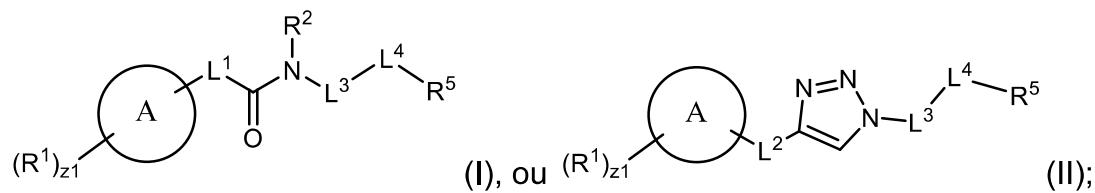




[0444] É entendido que os exemplos e as modalidades descritos no presente documento têm apenas propósitos ilustrativos e que várias modificações ou mudanças em luz dos mesmos serão sugeridas a pessoas versadas na técnica e podem ser incluídos no espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados no presente documento estão incorporados a título de referência em sua totalidade com todos os propósitos.

MODALIDADES ENUMERADAS

[0445] Modalidade I-1. Um composto que tem a fórmula:



em que,

o anel A é uma arila ou heteroarila;

R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX^{13}$, $-CHX^{12}$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{1D}$, $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$,

NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B},

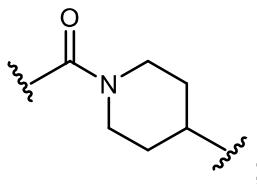
NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C},

NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído ou ;

L² é uma ligação, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R³ é independentemente hidrogênio, -CX³₃, -CHX³₂, -

CH_2X^3 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{A}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3\text{A}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^4 é independentemente hidrogênio, $-\text{CX}_3^4$, $-\text{CHX}_2^4$, $-\text{CH}_2\text{X}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{A}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{A}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada $\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{R}^{1\text{C}}$, $\text{R}^{1\text{D}}$, $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$, $\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{R}^{4\text{A}}$, e $\text{R}^{4\text{B}}$ é, independentemente, hidrogênio, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CHX}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de $\text{R}^{1\text{A}}$ e $\text{R}^{1\text{B}}$ ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de $\text{R}^{2\text{A}}$ e $\text{R}^{2\text{B}}$ ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de $\text{R}^{3\text{A}}$ e $\text{R}^{3\text{B}}$ ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída

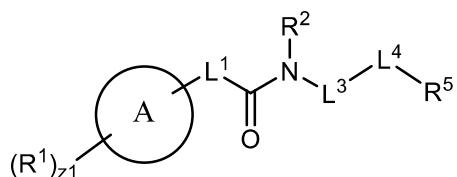
ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³ e X⁴ é independentemente –F, -Cl, -Br, ou -I;

n₁ é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

[0446] Modalidade I-2. O composto da modalidade I-1, que tem a fórmula:



[0447] Modalidade I-3. O composto da modalidade I-2, em que

o Anel A é uma arila ou heteroarila;

R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SR^{1D}, -SO₂R^{1D}, NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)₂, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z¹ é um número inteiro de 0 a 4;

R² é independentemente hidrogênio ou alquila não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno não substituído ou cicloalquíleno não substituído; cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} é independentemente hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não

substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; e cada X^1 é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$.

[0448] Modalidade I-4. O composto de uma das modalidades I-2 a I-3, em que o Anel A é fenila ou heteroarila de 5 a 9 membros.

[0449] Modalidade I-5. O composto de uma das modalidades I-2 a I-3, em que o Anel A é fenila.

[0450] Modalidade I-6. O composto de uma das modalidades I-2 a I-3, em que o Anel A é heteroarila de 5 a 9 membros.

[0451] Modalidade I-7. O composto de uma das modalidades I-2 a I-3, em que o Anel A é piridila.

[0452] Modalidade I-8. O composto de uma das modalidades I-2 a I-3, em que o Anel A é indazolila.

[0453] Modalidade I-9. O composto de uma das modalidades I-2 a I-8, em que R^1 é independentemente halogênio, $-CX^{1_3}$, $-CHX^{1_2}$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SR^{1D}$, $-SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída; cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída; os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída.

[0454] Modalidade I-10. O composto de uma das modalidades I-2 a I-8, em que R^1 é independentemente halogênio, $-CX^{1_3}$, $-CHX^{1_2}$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_2CH_3$, $-NHPH$, $-CH_3$ ou CH_2CH_3 .

[0455] Modalidade I-11. O composto de uma das modalidades I-2 a I-10, em que $z1$ é 0.

[0456] Modalidade I-12. O composto de uma das modalidades I-2 a I-10, em que $z1$ é 1.

[0457] Modalidade I-13. O composto de uma das modalidades I-2 a I-10, em

que z_1 é 2.

[0458] Modalidade I-14. O composto de uma das modalidades I-2 a I-13, em que R^2 é hidrogênio.

[0459] Modalidade I-15. O composto de uma das modalidades I-2 a I-13, em que R^2 é $-CH_3$.

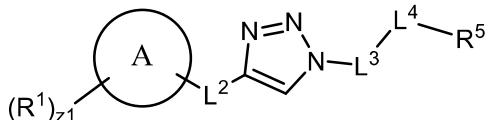
[0460] Modalidade I-16. O composto de uma das modalidades I-2 a I-15, em que L^1 é uma ligação.

[0461] Modalidade I-17. O composto de uma das modalidades I-2 a I-15, em que L^1 é $-CH_2-$.

[0462] Modalidade I-18. O composto de uma das modalidades I-2 a I-15, em que L^1 é $-C(CH_3)_2-$.

[0463] Modalidade I-19. O composto de uma das modalidades I-2 a I-15, em que L^1 é ciclopropileno não substituído.

[0464] Modalidade I-20. O composto da modalidade I-1, que tem a fórmula



[0465] Modalidade I-21. O composto da modalidade I-20, em que

o anel A é uma arila ou heteroarila;

R^1 é independentemente halogênio, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, - CH_2X^1 , $-CN$, $-SR^{1D}$, $-SO_2R^{1D}$, $NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_2$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-C(O)R^{1C}$, $-C(O)OR^{1C}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R^1 adjacentes podem ser, opcionalmente, unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z_1 é um número inteiro de 0 a 4;

L^2 é uma ligação, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, -

NHC(O)NH-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} é independentemente hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; e cada X¹ é independentemente -F, -Cl, -Br, ou -I.

[0466] Modalidade I-22. O composto de uma das modalidades I-20 a I-21, em que o Anel A é C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 9 membros.

[0467] Modalidade I-23. O composto de uma das modalidades I-20 a I-21, em que o Anel A é fenila.

[0468] Modalidade I-24. O composto de uma das modalidades I-20 a I-21, em que o Anel A é naftila.

[0469] Modalidade I-25. O composto de uma das modalidades I-20 to I-21, em que o Anel A é heteroarila de 5 a 9 membros.

[0470] Modalidade I-26. O composto de uma das modalidades I-20 a I-21, em que o Anel A é indazolila.

[0471] Modalidade I-27. O composto de uma das modalidades I-20 a I-26, em que R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SR^{1D}, -N(O)₂, -SO₂R^{1D}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída; cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquila não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros não substituída, C₃-C₆ cicloalquila não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída, fenila não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída; os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma

heterocicloalquila de 3 a 6 membros não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros não substituída.

[0472] Modalidade I-28. O composto de uma das modalidades I-20 a I-26, em que R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, -CN, -N(O)₂, -SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃ ou CH₂CH₃.

[0473] Modalidade I-29. O composto de uma das modalidades I-20 a I-28, em que z1 é 0.

[0474] Modalidade I-30. O composto de uma das modalidades I-20 a I-28, em que z1 é 1.

[0475] Modalidade I-31. O composto de uma das modalidades I-20 a I-28, em que z1 é 2.

[0476] Modalidade I-32. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é uma ligação, -S(O)₂-, -C(O)OCH₂-, -CH₂OC(O)-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHCH₂-ou CH₂-.

[0477] Modalidade I-33. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é uma ligação.

[0478] Modalidade I-34. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é um -S(O)₂-.

[0479] Modalidade I-35. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é um -C(O)OCH₂-.

[0480] Modalidade I-36. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é um -C(O)NHCH₂-.

[0481] Modalidade I-37. O composto de uma das modalidades I-20 to I-31, em que L² é um -CH₂NHCH₂-.

[0482] Modalidade I-38. O composto de uma das modalidades I-20 a I-31, em que L² é um -CH₂-.

[0483] Modalidade I-39. O composto de uma das modalidades I-1 to I-38, em que L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não

substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

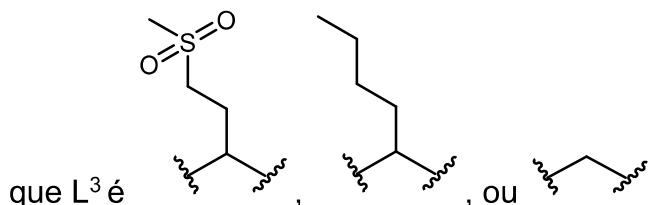
R^3 é independentemente hidrogênio, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; e cada X^3 é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$.

[0484] Modalidade I-40. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em que L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, C_1-C_6 alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno de 2 a 6 membros substituído ou não substituído, C_3-C_6 cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno de 3 a 6 membros substituído ou não substituído, feníleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno de 5 a 6 membros substituído ou não substituído.

[0485] Modalidade I-41. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em que L^3 é uma ligação.

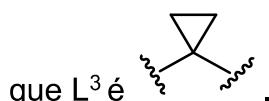
[0486] Modalidade I-42. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em que L^3 é metíleno substituído ou não substituído.

[0487] Modalidade I-43. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em



[0488] Modalidade I-44. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em que L^3 é metíleno não substituído.

[0489] Modalidade I-45. O composto de uma das modalidades I-1 a I-38, em



[0490] Modalidade I-46. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em que L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído,

heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^4 é independentemente hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; e

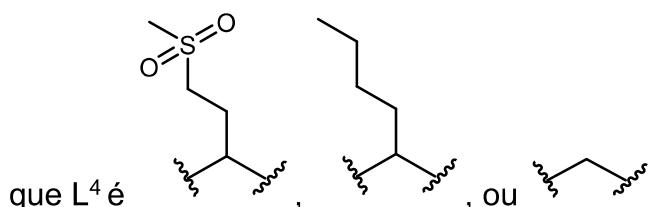
cada X^4 é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$.

[0491] Modalidade I-47. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em que L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, C_1-C_6 alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno de 2 a 6 membros substituído ou não substituído, C_3-C_6 cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno de 3 a 6 membros substituído ou não substituído, feníleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno de 5 a 6 membros substituído ou não substituído.

[0492] Modalidade I-48. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em que L^4 é uma ligação.

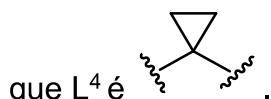
[0493] Modalidade I-49. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em que L^4 é metíleno substituído ou não substituído.

[0494] Modalidade I-50. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em



[0495] Modalidade I-51. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em que L^4 é metíleno não substituído.

[0496] Modalidade I-52. O composto de uma das modalidades I-1 a I-45, em



[0497] Modalidade I-53. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em que R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída,

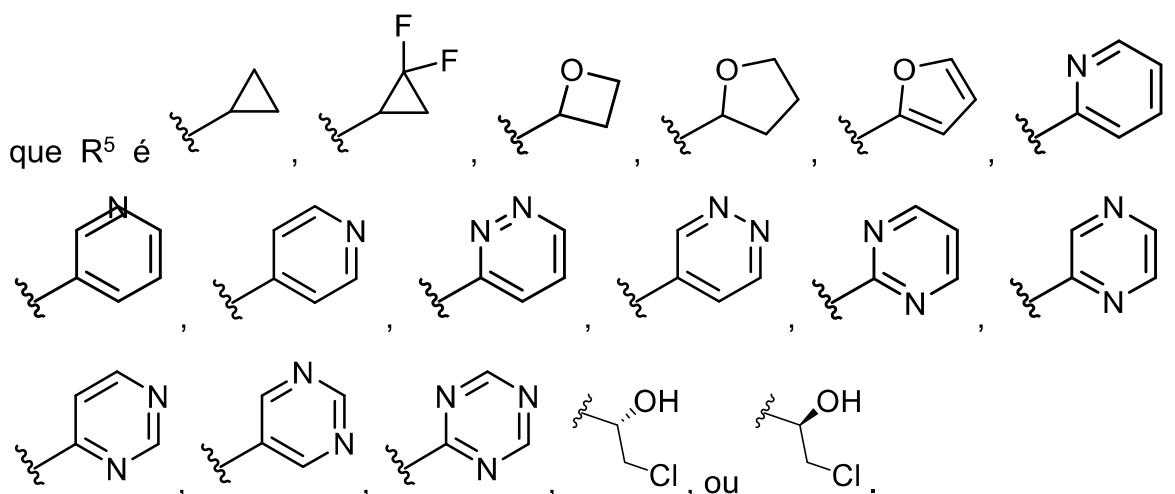
heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída.

[0498] Modalidade I-54. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em que R^5 é independentemente C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída, heteroalquila de 2 a 6 membros substituída ou não substituída, C_3-C_6 cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

[0499] Modalidade I-55. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em que R^5 é independentemente heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

[0500] Modalidade I-56. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em que R^5 é independentemente heterocicloalquila de 3 a 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros; opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentes, grupos substituintes de tamanho limitado, ou grupos substituintes inferiores.

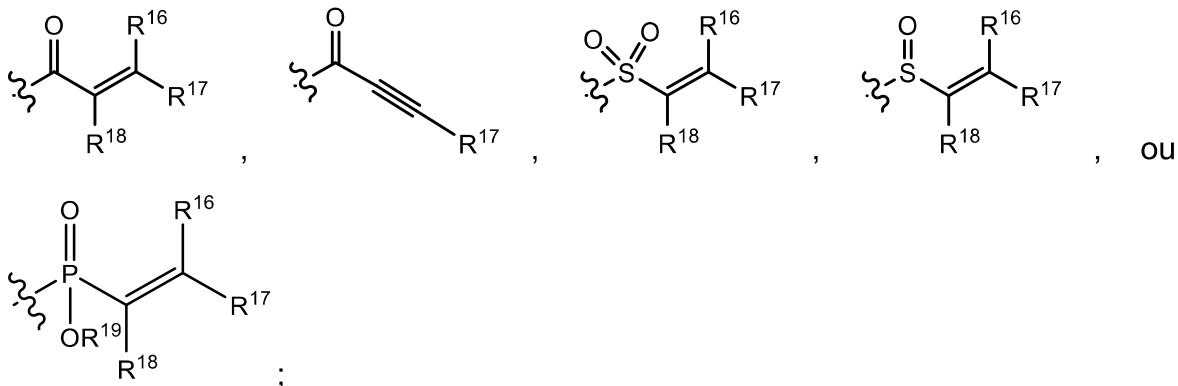
[0501] Modalidade I-57. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em



[0502] Modalidade I-58. O composto de uma das modalidades I-1 a I-52, em que R^5 é E.

[0503] Modalidade I-59. O composto da modalidade I-58, em que E é uma porção de ligação covalente à histidina.

[0504] Modalidade I-60. O composto da modalidade I-59, em que E é



em que R¹⁶ é independentemente hidrogênio, halogênio, CX¹⁶₃, -CHX¹⁶₂, -CH₂X¹⁶, -CN, -SO_{n16}R^{16D}, -SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}, -NHNR^{16A}R^{16B}, -ONR^{16A}R^{16B}, -NHC=(O)NHNR^{16A}R^{16B}, -NHC(O)NR^{16A}R^{16B}, -N(O)_{m16}, -NR^{16A}R^{16B}, -C(O)R^{16C}, -C(O)-OR^{16C}, -C(O)NR^{16A}R^{16B}, -OR^{16D}, -NR^{16A}SO₂R^{16D}, -NR^{16A}C(O)R^{16C}, NR^{16A}C(O)OR^{16C}, -NR^{16A}OR^{16C}, -OCX¹⁶₃, -OCHX¹⁶₂, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

R¹⁷ é independentemente hidrogênio, halogênio, CX¹⁷₃, -CHX¹⁷₂, -CH₂X¹⁷, -CN, -SO_{n17}R^{17D}, -SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}, -NHNR^{17A}R^{17B}, -ONR^{17A}R^{17B}, -NHC=(O)NHNR^{17A}R^{17B}, -NHC(O)NR^{17A}R^{17B}, -N(O)_{m17}, -NR^{17A}R^{17B}, -C(O)R^{17C}, -C(O)-OR^{17C}, -C(O)NR^{17A}R^{17B}, -OR^{17D}, -NR^{17A}SO₂R^{17D}, -NR^{17A}C(O)R^{17C}, NR^{17A}C(O)OR^{17C}, -NR^{17A}OR^{17C}, -OCX¹⁷₃, -OCHX¹⁷₂, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

R¹⁸ é independentemente hidrogênio, halogênio, CX¹⁸₃, -CHX¹⁸₂, -CH₂X¹⁸, -CN, -SO_{n18}R^{18D}, -SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}, -NHNR^{18A}R^{18B}, -ONR^{18A}R^{18B}, -NHC=(O)NHNR^{18A}R^{18B}, -NHC(O)NR^{18A}R^{18B}, -N(O)_{m18}, -NR^{18A}R^{18B}, -C(O)R^{18C}, -C(O)-OR^{18C}, -C(O)NR^{18A}R^{18B}, -OR^{18D}, -NR^{18A}SO₂R^{18D}, -NR^{18A}C(O)R^{18C}, NR^{18A}C(O)OR^{18C}, -NR^{18A}OR^{18C}, -OCX¹⁸₃, -OCHX¹⁸₂, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou

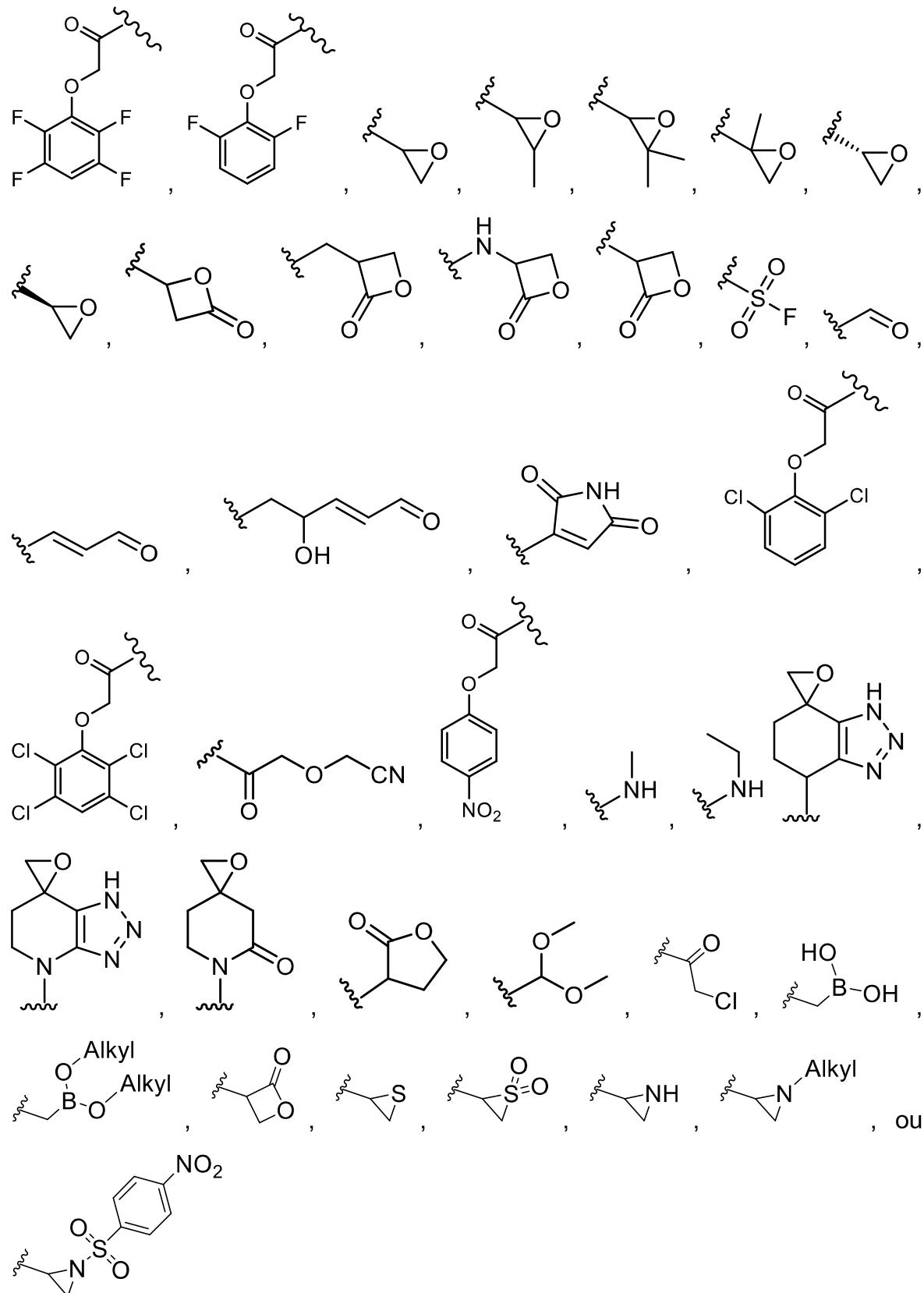
não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

R^{19} é independentemente hidrogênio, halogênio, CX^{19}_3 , $-CHX^{19}_2$, $-CH_2X^{19}$, $-CN$, $-SO_{n19}R^{19D}$, $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$, $-NHNR^{19A}R^{19B}$, $-ONR^{19A}R^{19B}$, $-NHC=(O)NHNR^{19A}R^{19B}$, $NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$, $-N(O)_{m19}$, $-NR^{19A}R^{19B}$, $-C(O)R^{19C}$, $-C(O)-OR^{19C}$, $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$, $-OR^{19D}$, $-NR^{19A}SO_2R^{19D}$, $-NR^{19A}C(O)R^{19C}$, $NR^{19A}C(O)OR^{19C}$, $-NR^{19A}OR^{19C}$, $-OCX^{19}_3$, $-OCHX^{19}_2$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

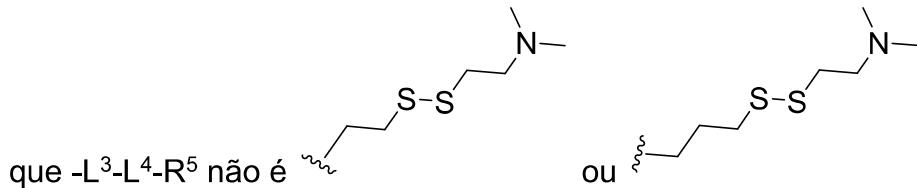
R^{16A} , R^{16B} , R^{16C} , R^{16D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , R^{18A} , R^{18B} , R^{18C} , R^{18D} , R^{19A} , R^{19B} , R^{19C} , R^{19D} , são, independentemente, hidrogênio, halogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCX_3$, $-OCHX_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{16A} e R^{16B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{17A} e R^{17B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{18A} e R^{18B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; os substituintes de R^{19A} e R^{19B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem ser opcionalmente ligados para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; cada X , X^{16} , X^{17} , X^{18} e X^{19} é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; $n16$, $n17$, $n18$, $n19$, $v16$, $v17$, $v18$ e $v19$ são, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e $m16$, $m17$, $m18$ e $m19$ são,

independentemente, um número inteiro de 1 a 2.

[0505] Modalidade I-61. O composto da modalidade I-59, em que E é



[0506] Modalidade I-62. O composto de uma das modalidades I-1 a I-61, em



[0507] Modalidade I-63. Composição farmacêutica que compreende o composto de qualquer uma das modalidades I-1 a I-62, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0508] Modalidade I-64. Um método de redução do nível de atividade de uma proteína K-Ras, sendo que o dito método compreende colocar a proteína K-Ras em contato com um composto de uma das modalidades 1 a 62.

[0509] Modalidade I-65. O método da modalidade I-64, em que o composto entra em contato com o aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0510] Modalidade I-66. O método da modalidade I-64, em que o composto se liga covalentemente ao aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0511] Modalidade I-67. O método de uma das modalidades I-64 a I-66, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4A humana.

[0512] Modalidade I-68. O método de uma das modalidades I-64 a I-66, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0513] Modalidade I-69. O método de uma das modalidades I-64 a I-66, que compreende reduzir o nível de atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana.

[0514] Modalidade I-70. O método de uma das modalidades I-64 a I-69, em que a atividade da proteína K-Ras está aumentando a proliferação celular.

[0515] Modalidade I-71. O método de uma das modalidades I-64 a I-70, em que a atividade da proteína K-Ras não é a atividade de GTPase.

[0516] Modalidade I-72. Um método de tratamento de câncer, sendo que o dito método compreende administrar a um paciente, que precisa do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de uma das modalidades I-1 a I-62.

[0517] Modalidade I-73. O método da modalidade I-72, em que o dito câncer

é câncer pancreático, câncer de pulmão ou câncer colorretal.

[0518] Modalidade I-74. O método da modalidade I-72, em que o dito câncer está associado à atividade de K-Ras.

[0519] Modalidade I-75. Uso de um composto de uma das Modalidades I-1 a I-62 na fabricação de um medicamento para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0520] Modalidade I-76. O uso da Modalidade I-75, em que o composto entra em contato com o aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0521] Modalidade I-77. O uso da Modalidade I-75, em que o composto se liga covalentemente ao aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0522] Modalidade I-78. O uso de uma das Modalidades I-75 a I-77, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4A humana.

[0523] Modalidade I-79. O uso de uma das Modalidades I-75 a I-77, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0524] Modalidade I-80. O uso de uma das Modalidades I-75 a I-77, que comprehende reduzir o nível de atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana.

[0525] Modalidade I-81. O uso de uma das Modalidades I-75 a I-80, em que a atividade da proteína K-Ras está aumentando a proliferação celular.

[0526] Modalidade I-82. O uso de uma das Modalidades I-75 a I-81, em que a atividade da proteína K-Ras não é a atividade de GTPase.

[0527] Modalidade I-83. Uso de um composto de uma das Modalidades I-1 a I-62 na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer num indivíduo que precisa do mesmo.

[0528] Modalidade I-84. O uso da of Modalidade I-83, em que o dito câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão ou câncer colorretal.

[0529] Modalidade I-85. O método da Modalidade I-83, em que o dito câncer está associado à atividade de K-Ras.

[0530] Modalidade I-86. Um composto de uma das Modalidades I-1 a I-62 para uso de um método para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0531] Modalidade I-87. O composto para uso da Modalidade I-86, em que o composto entra em contato com o aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0532] Modalidade I-88. O composto para uso da Modalidade I-86, em que o composto se liga covalentemente ao aminoácido de K-Ras correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0533] Modalidade I-89. O composto para uso de uma das Modalidades I-86 a I-88, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4A humana.

[0534] Modalidade I-90. O composto para uso de uma das Modalidades I-86 a I-88, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0535] Modalidade I-91. O composto para uso de uma das Modalidades I-86 a I-88, que comprehende reduzir o nível de atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana.

[0536] Modalidade I-92. O composto para uso de uma das Modalidades I-86 a I-91, em que a atividade da proteína K-Ras é aumentar a proliferação celular.

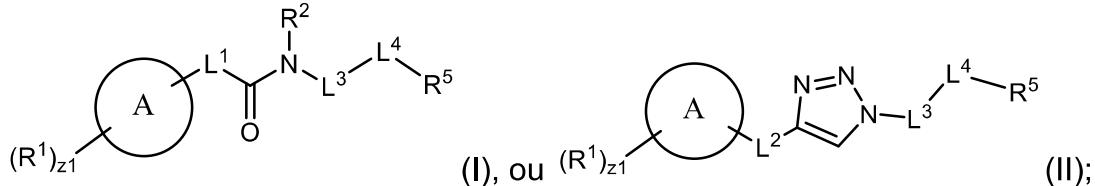
[0537] Modalidade I-93. O composto para uso de uma das Modalidades I-86 a I-92, em que a atividade da proteína K-Ras não é a atividade de GTPase.

[0538] Modalidade I-94. Um composto de uma das Modalidades I-1 a I-62 para uso num método de tratamento de câncer num indivíduo que precisa do mesmo.

[0539] Modalidade I-95. O composto para uso da Modalidade I-94, em que o dito câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão ou câncer colorretal.

[0540] Modalidade I-96. O composto para uso da Modalidade I-94, em que o dito câncer está associado à atividade de K-Ras.

[0541] Modalidade II-1. Um composto que tem a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

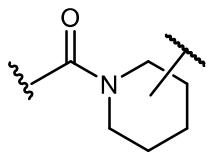
R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -

CH_2X^1 , -CN, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{1D}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{NHNR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{ONR}^{1A}\text{R}^{1B}$, - $\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{N}(\text{O})_{m1}$, $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$, $-\text{OR}^{1D}$, $-\text{NR}^{1A}\text{SO}_2\text{R}^{1D}$, $-\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1C}$, - $\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1C}$, $-\text{NR}^{1A}\text{OR}^{1C}$, $-\text{OCX}^1_3$, $-\text{OCHX}^1_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^1$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R^1 adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio, $-\text{CX}^2_3$, $-\text{CHX}^2_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído, ou

L^3 é uma ligação, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-\text{CX}^3_3$, $-\text{CHX}^3_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3A}\text{R}^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$

, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R⁴ é, independentemente, hidrogênio, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R⁵ é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

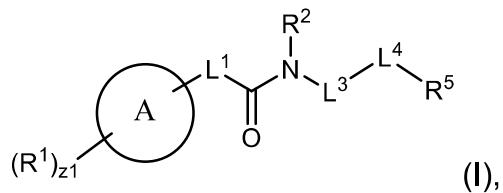
Os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³, e X⁴ é, independentemente, –F, –Cl, –Br, ou –I; n₁ é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

[0542] Modalidade II-2. O composto da modalidade II-1, em que o composto é da Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

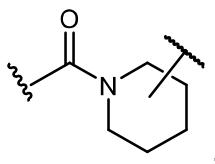
R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_nNR^{1D}, -SO_vNR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_m1, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída

dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z₁ é um número inteiro de 0 a 4;

R² é independentemente hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído ou

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não

substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³, e X⁴ é, independentemente, -F, -Cl, -Br, ou -I;

n1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0543] Modalidade II-3. O composto da modalidade II-1 ou II-2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

o Anel A é heteroarila;

R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

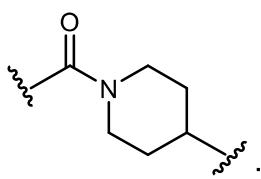
dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila

substituída ou não substituída;

z_1 é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{2_3}$, $-CHX^{2_2}$, $-CH_2X^2$, $-C(O)R^{2A}$, $-C(O)OR^{2A}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno



substituído ou não substituído ou ;

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{3_3}$, $-CHX^{3_2}$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{4_3}$, $-CHX^{4_2}$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída

substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é, independentemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$;

n_1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m_1 e v_1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0544] Modalidade II-4. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

o Anel A é heteroarila;

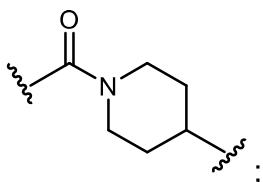
R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n_1}R^{1D}$, $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída,

heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

z_1 é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, ou alquila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído ou



L^3 é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L^4 é uma ligação, $-O-$, $-N(R^4)-$, ou $-C(O)-$;

R^4 é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída;

R^5 é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X , X^1 e X^2 é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; n_1 é independentemente um número inteiro de 0 a 4; e m_1 e v_1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0545] Modalidade II-5. O composto da Modalidade II-1 ou II-2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que quando o Anel A for arila, L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído ou cicloalquíleno substituído ou não substituído.

[0546] Modalidade II-6. O composto da modalidade II-1 ou II-2, em que o composto é da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

o Anel A é arila;

R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n_1}R^{1D}$, $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$,

NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído ou cicloalquileno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação, -S(O)₂- , -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R³ é, independentemente, hidrogênio, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -C(O)R^{3A}, -C(O)OR^{3A}, -C(O)NR^{3A}R^{3B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L⁴ é uma ligação, -S(O)₂- , -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno

substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é, independentemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$;

n1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0547] Modalidade II-7. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, II-2 ou II-5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

o Anel A é arila;

R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X² ou alquila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L⁴ é uma ligação, -O-, -N(R⁴)-, ou -C(O)-;

R⁴ é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída;

R⁵ é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, -CX₃, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, e X² são, independentemente, -F, -Cl, -Br, ou -I;

n1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

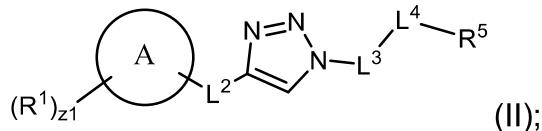
m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

[0548] Modalidade II-8. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do meso, em que L¹ é alquíleno não substituído.

[0549] Modalidade II-9. O composto de qualquer uma das modalidades 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do meso, em que L¹ é alquíleno substituído por cicloalquila.

[0550] Modalidade II-10. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L¹ é uma ligação.

[0551] Modalidade II-11. O composto da modalidade II-1, em que o composto é da Fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -NHNR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, -NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -C(O)R^{1C}, -C(O)-OR^{1C}, -C(O)NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -NR^{1A}SO₂R^{1D}, -NR^{1A}C(O)R^{1C}, -NR^{1A}C(O)OR^{1C}, -NR^{1A}OR^{1C}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -C(O)R^{2A}, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L³ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

Os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³ e X⁴ é independentemente –F, –Cl, –Br ou –I; n₁ é independentemente um número inteiro de 0 a 4; e m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

[0552] Modalidade II-12. O composto da modalidade II-11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

R¹ é independentemente halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z₁ é um número inteiro de 0 a 4;

L² é -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NHCH₂- , -CH₂NHC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, ou heteroalquíleno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L⁴ é uma ligação, –O–, –N(R⁴)–, ou –C(O)–;

R⁴ é independentemente hidrogênio, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; R⁵ é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída; cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{4A} e R^{4B} é independentemente hidrogênio, -X₃, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não

substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; cada X, X¹, X⁴ é independentemente –F, –Cl, –Br ou –I; n₁ é independentemente um número inteiro de 0 a 4; e m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

[0553] Modalidade II-13. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, II-11 ou II-12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L² é -S(O)₂-, -C(O)NH-, -C(O)NHCH₂-, alquíleno substituído ou não substituído ou heteroalquíleno substituído ou não substituído.

[0554] Modalidade II-14. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, II-11 ou II-12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L² é heteroalquíleno substituído.

[0555] Modalidade II-15. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, II-11 ou II-12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L² é -S(O)₂- ou -C(O)NHCH₂-.

[0556] Modalidade II-16. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada R¹ é independentemente halogênio, -OR^{1D}, -NR^{1A}R^{1B}, -CN, ou alquila substituída ou não substituída, em que cada R^{1A}, R^{1B} e R^{1D} é independentemente hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

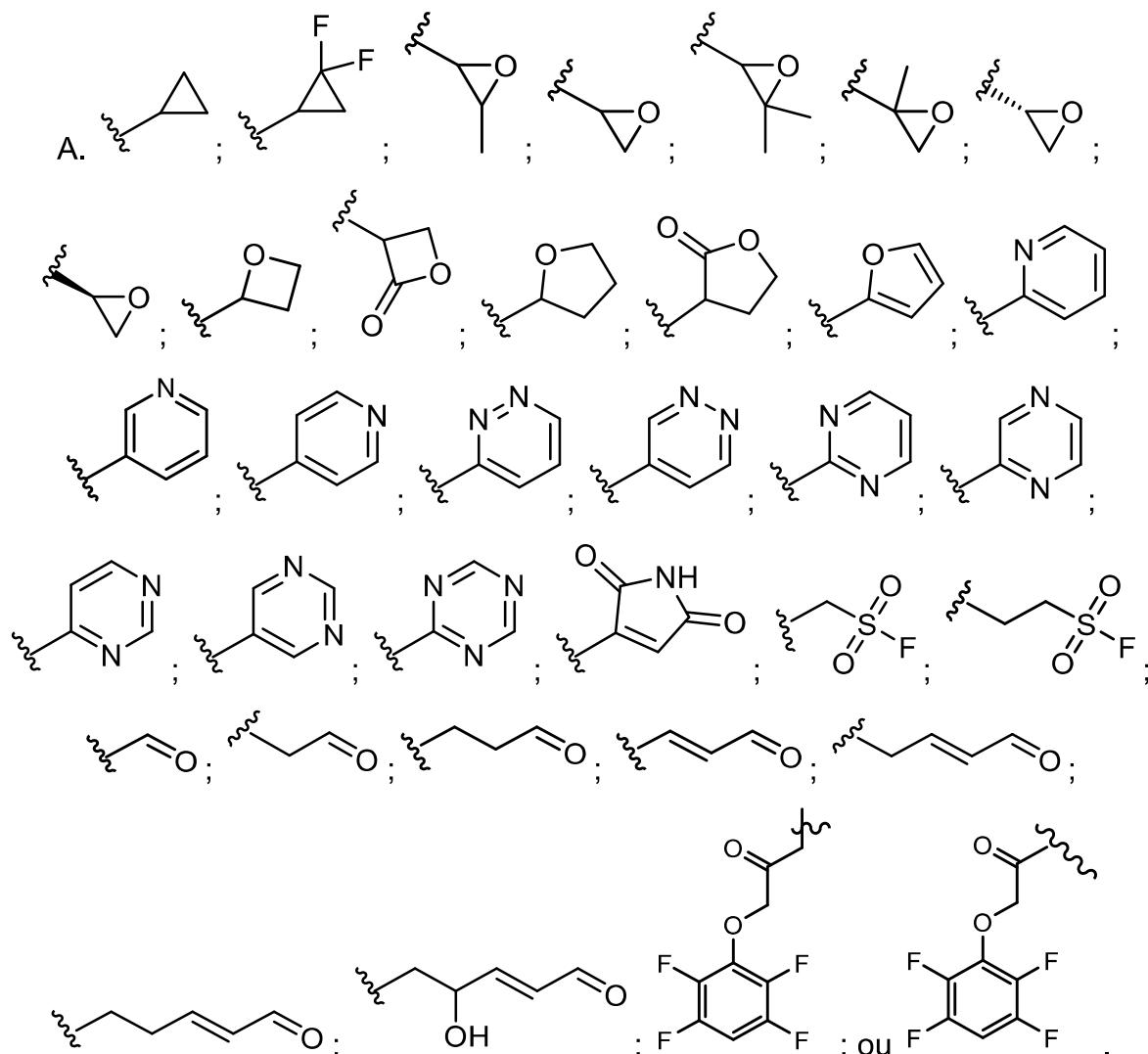
[0557] Modalidade II-17. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada R¹ é independentemente halogênio, -CN, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, -OR^{1D}, ou -NR^{1A}R^{1B}, em que cada R^{1A}, R^{1B} e R^{1D} é independentemente hidrogênio, alquila substituída ou não substituída ou arila substituída ou não substituída.

[0558] Modalidade II-18. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é C₁-C₆ alquila substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

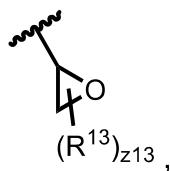
[0559] Modalidade II-19. O composto da modalidade II-18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é C₁-C₆ alquila substituída por R¹³, em que R¹³ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em -OR¹⁴, oxo e -S(O)₂R¹⁴, em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogênio, halogênio ou arila substituída ou não substituída.

[0560] Modalidade II-20. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída.

[0561] Modalidade II-21. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é:

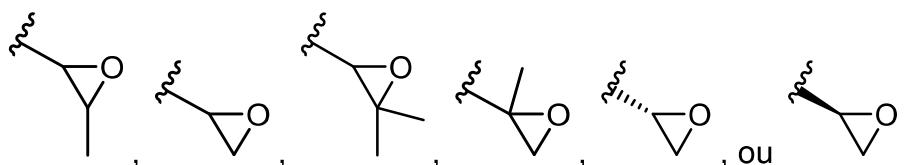


[0562] Modalidade II-22. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é:



em que R^{13} é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída; e $z13$ é um número inteiro de 0 a 3.

[0563] Modalidade II-23. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-18, II-21 ou II-22 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^5 é:



[0564] Modalidade II-24. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, ou II-11 a II-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é arila.

[0565] Modalidade II-25. O composto de qualquer uma das modalidades II-1, II-2, ou II-6 a II-24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é fenila.

[0566] Modalidade II-26. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-4 ou II-11 a II-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é uma heteroarila de 5 a 10 membros.

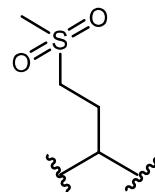
[0567] Modalidade II-27. O composto da modalidade II-26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é indolinila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, azaindolila, purinila, indolila, pirazinila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, benzofuranila, indolila ou benzotienila.

[0568] Modalidade II-28. O composto da modalidade II-27, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A é indolila.

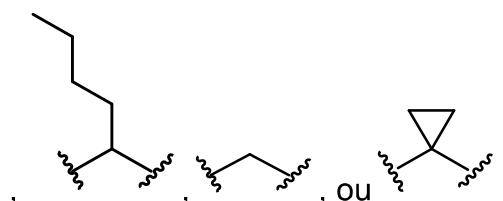
[0569] Modalidade II-29. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L^3 é C_1-C_8 alquileno substituído ou não substituído.

[0570] Modalidade II-30. O composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L^3 é metileno não substituído.

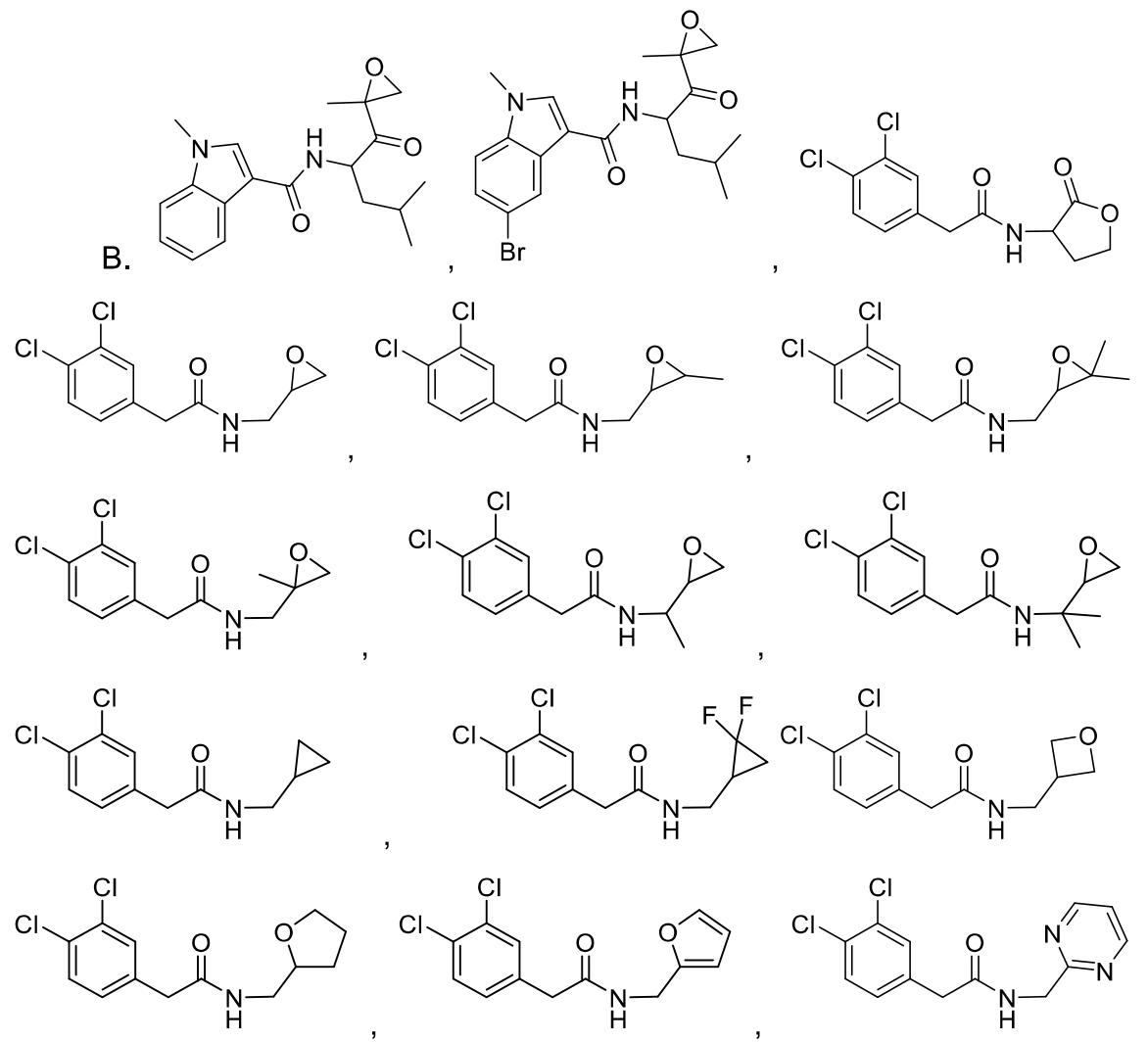
[0571] Modalidade II-31. O composto de qualquer uma das modalidades II-1

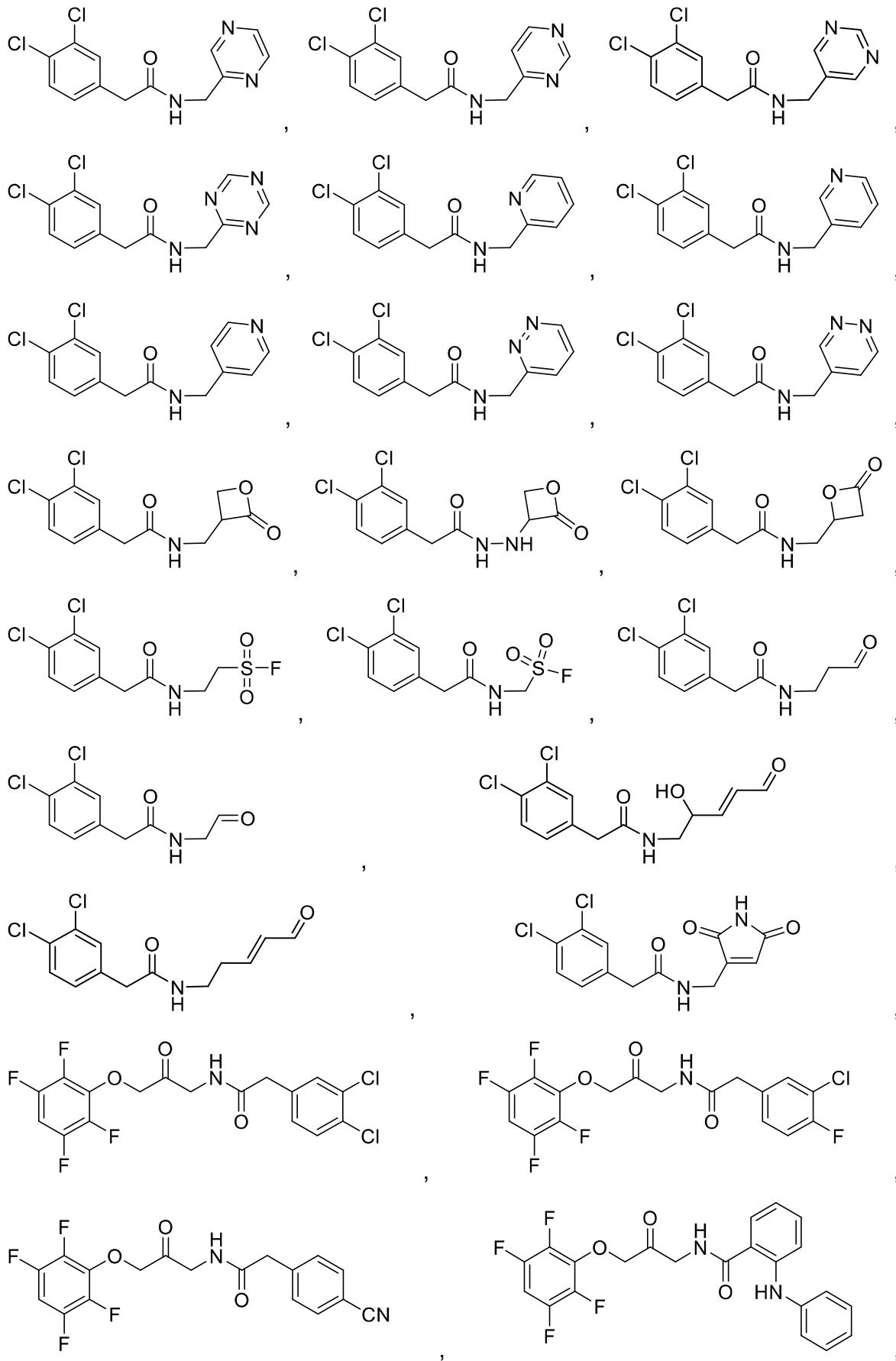


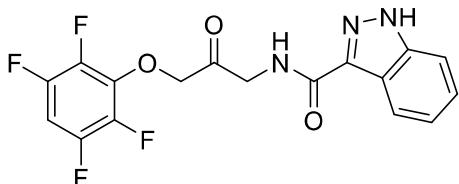
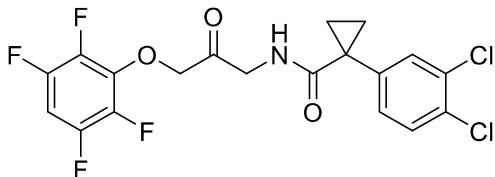
a II-30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que L³ é



[0572] Modalidade II-32. O composto da modalidade II-1 ou II-2, em que o composto é:



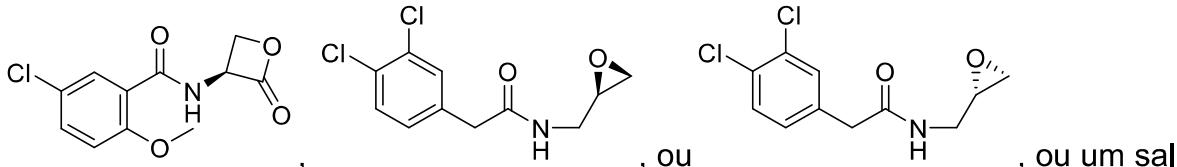
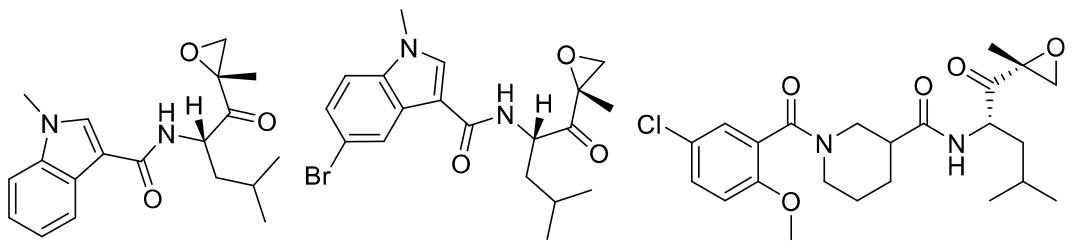




, ou um sal farmaceuticamente aceitável de

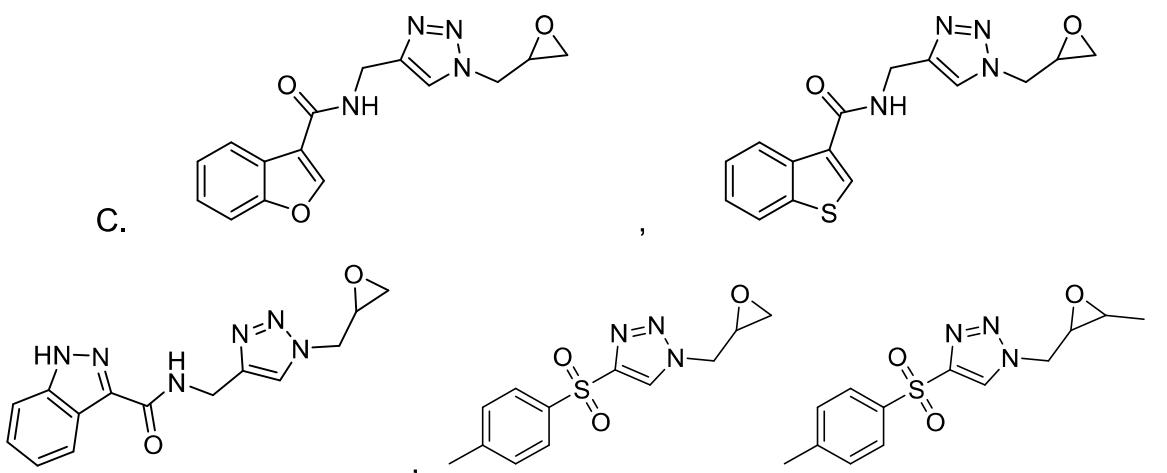
qualquer um destes.

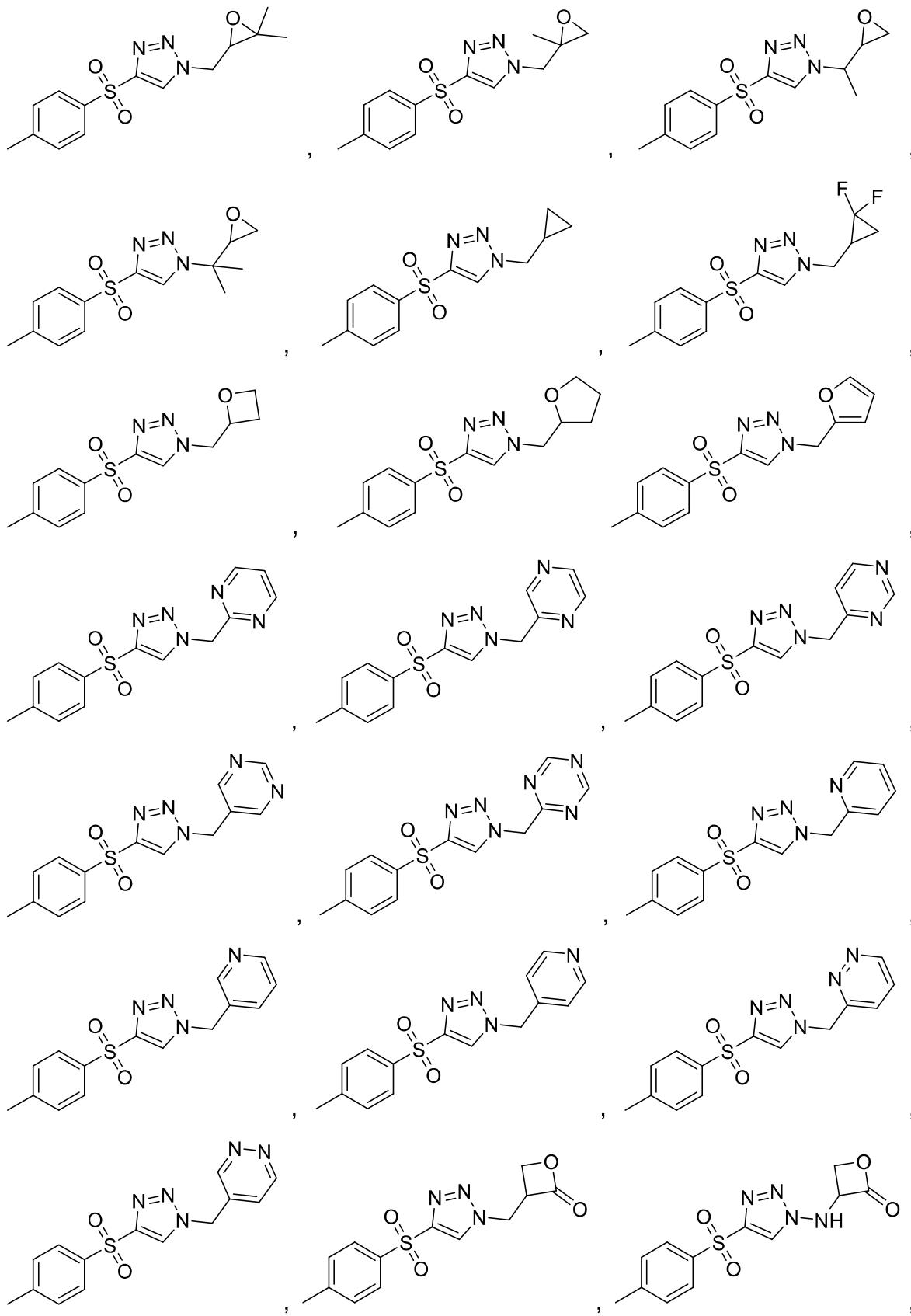
[0573] Modalidade II-33. O composto da modalidade II-1 ou II-2, em que o composto é:

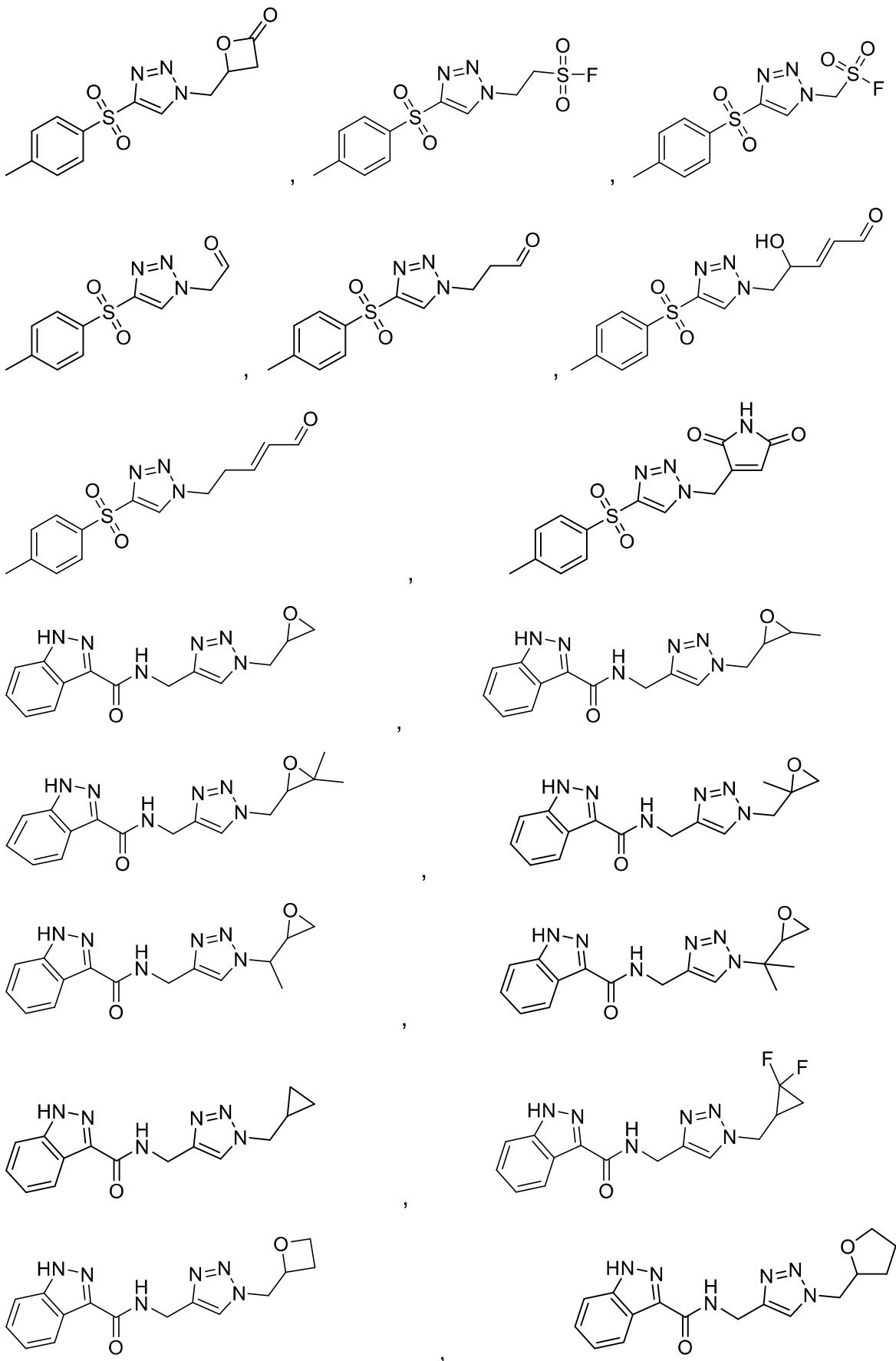


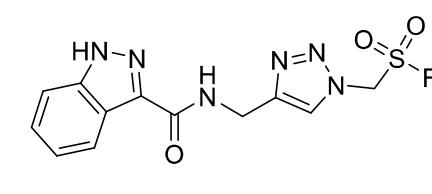
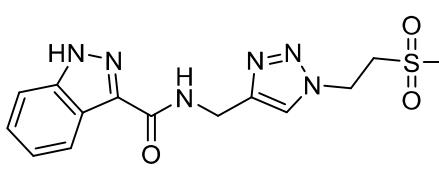
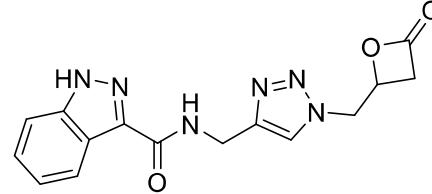
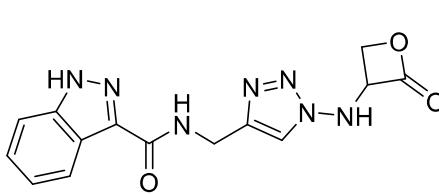
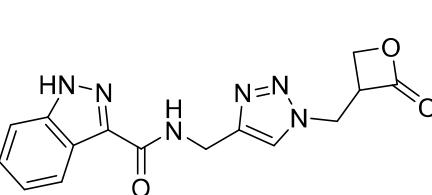
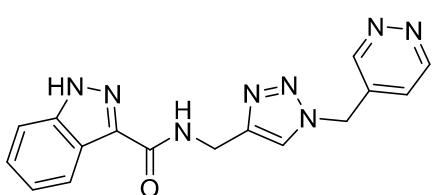
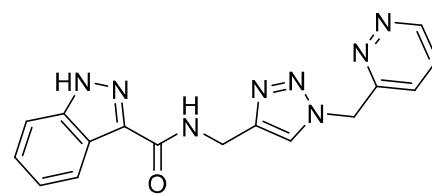
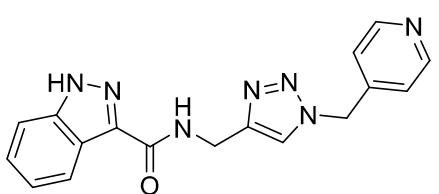
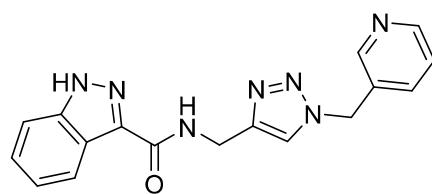
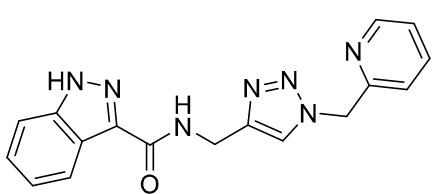
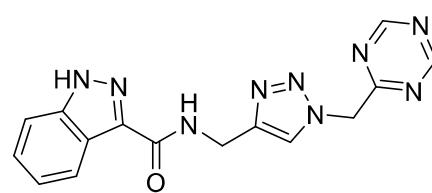
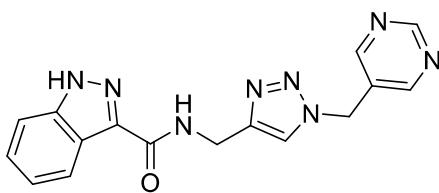
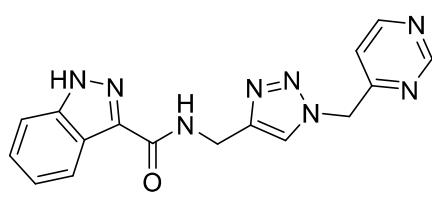
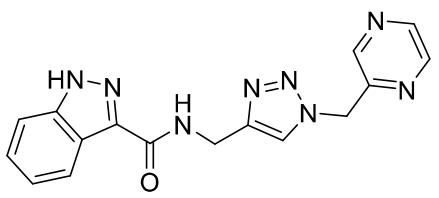
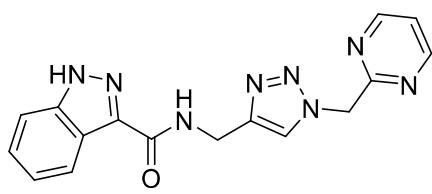
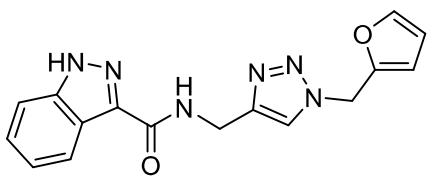
farmaceuticamente aceitável de qualquer um destes.

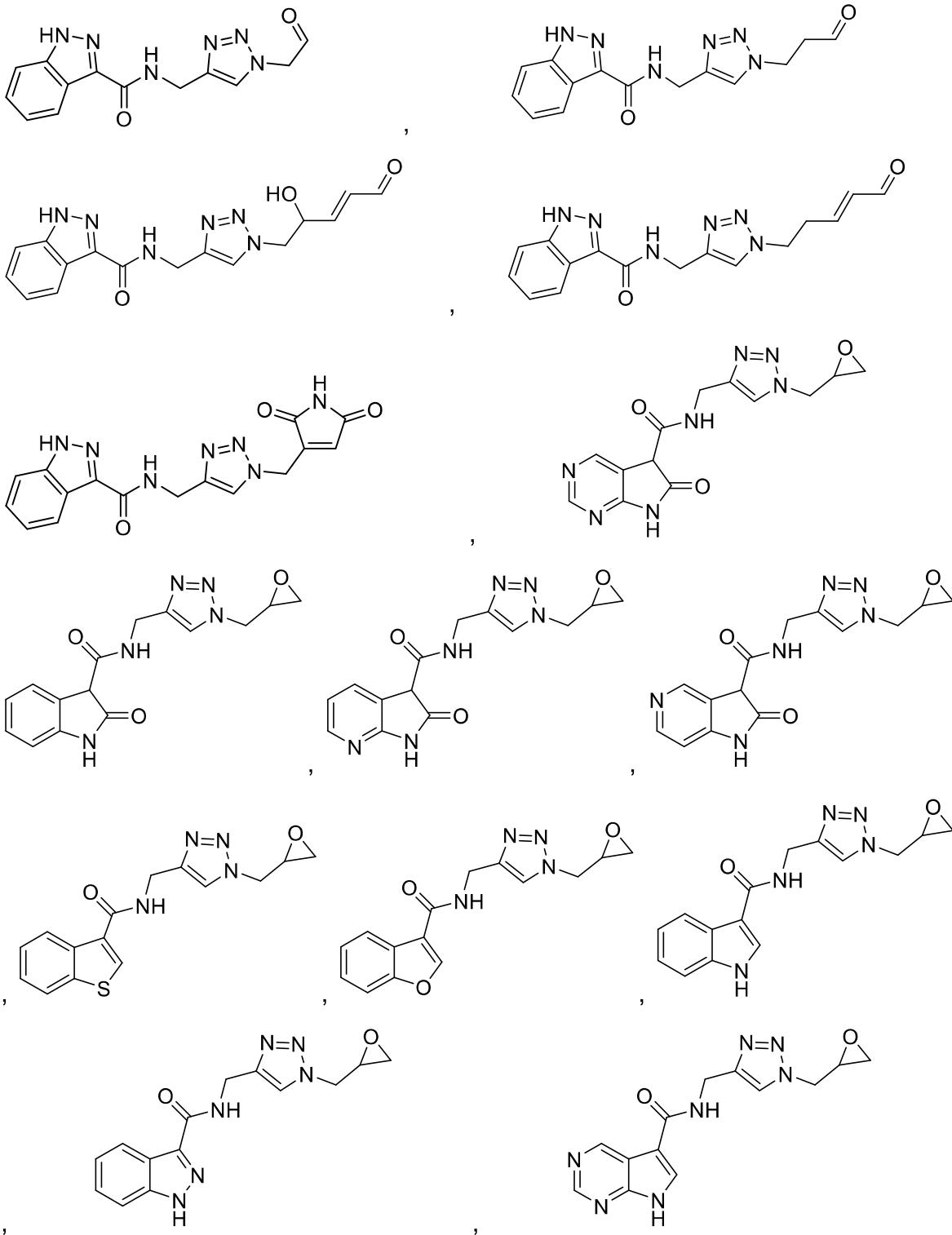
[0574] Modalidade II-34. O composto da modalidade II-1 ou II-11, em que o composto é:

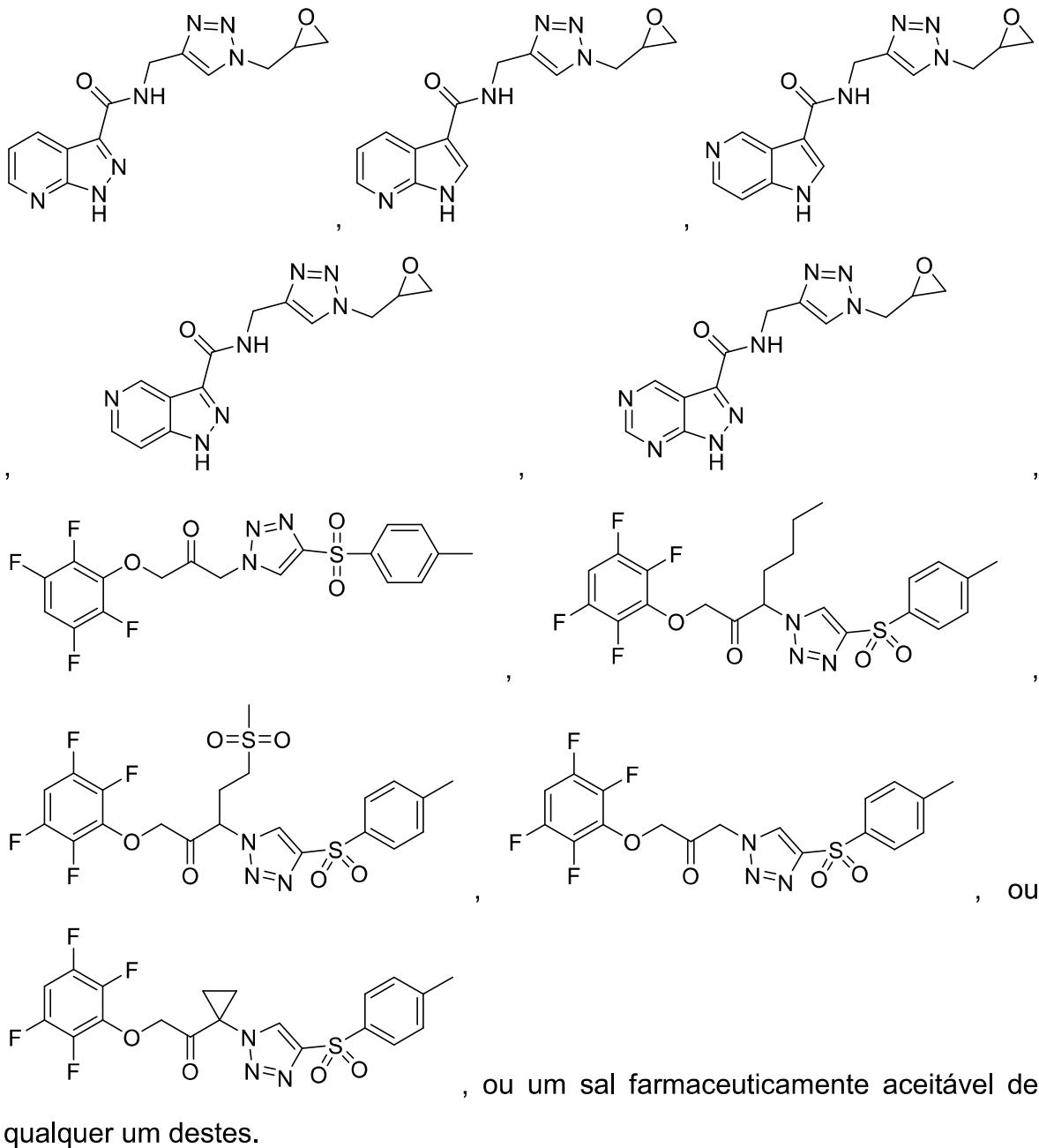




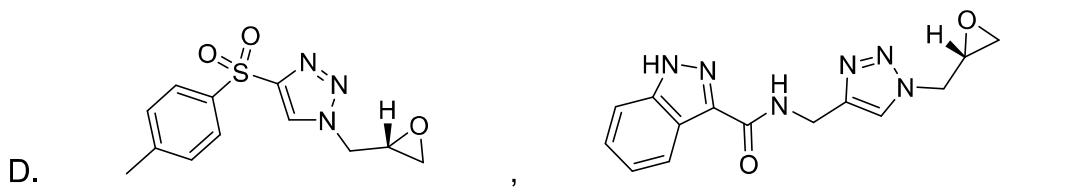


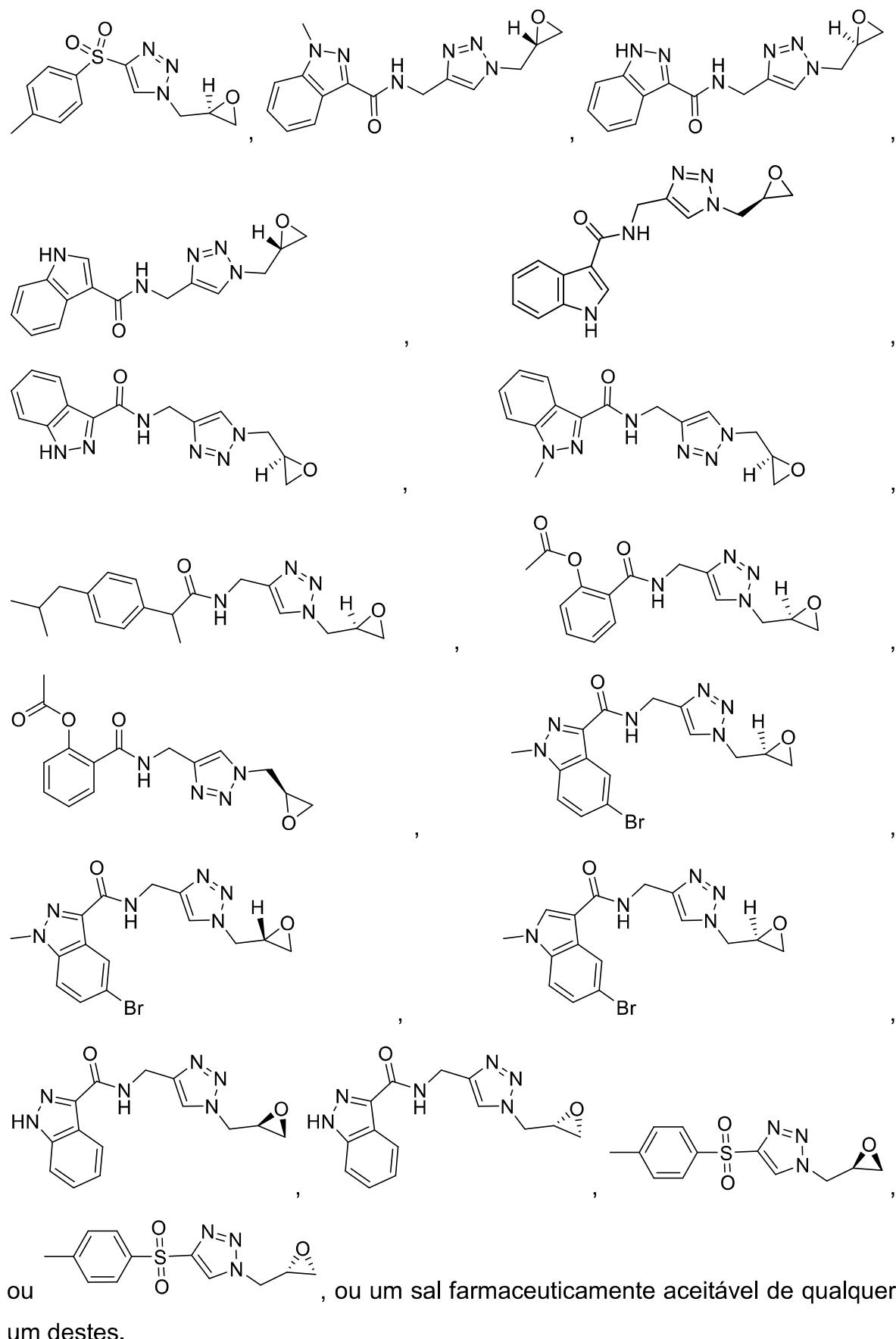






[0575] Modalidade II-35. O composto da modalidade II-1 ou II-11, em que o composto é:





[0576] Modalidade II-36. Composição farmacêutica que compreende o composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0577] Modalidade II-37. Um método de redução do nível de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo um composto de uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0578] Modalidade II-38. Um método de redução do nível de atividade de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo um composto de uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0579] Modalidade II-39. O método da modalidade II-37 ou II-38, em que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo entra em contato com o aminoácido correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0580] Modalidade II-40. O método da modalidade II-37 ou II-38, em que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo se liga covalentemente ao aminoácido correspondente a H95 de K-Ras humana.

[0581] Modalidade II-41. O método de qualquer uma das modalidades II-37 a II-40, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4A humana.

[0582] Modalidade II-42. O método de qualquer uma das modalidades II-37 a II-40, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0583] Modalidade II-43. O método de qualquer uma das modalidades II-37 ou II-39 a II-42, que compreende reduzir o nível tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana.

[0584] Modalidade II-44. O método de qualquer uma das modalidades II-38 a II-42, que compreende reduzir o nível de atividade tanto de K-Ras 4A humana como de K-Ras 4B humana.

[0585] Modalidade II-45. Um método de tratamento de um distúrbio num indivíduo que precisa do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0586] Modalidade II-46. O método da modalidade II-45, em que o distúrbio é câncer.

[0587] Modalidade II-47. O método da modalidade II-46, em que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma da via óptica, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores malignos da bainha do nervo periférico, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

[0588] Modalidade II-48. O método da modalidade II-45, em que o distúrbio é neurofibromatose tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

[0589] Modalidade II-49. O método de qualquer uma das modalidades II-45 a II-48, em que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

[0590] Modalidade II-50. Uso de qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para reduzir o nível de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0591] Modalidade II-51. Uso de qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0592] Modalidade II-52. O uso da modalidade II-50 ou II-51, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0593] Modalidade II-53. Uso de qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio num indivíduo que precisa do mesmo.

[0594] Modalidade II-54. O uso da modalidade II-53, em que o distúrbio é câncer.

[0595] Modalidade II-55. O uso da modalidade II-54, em que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma da via óptica, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores malignos da bainha do nervo periférico, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

[0596] Modalidade II-56. O uso da modalidade II-53, em que o distúrbio é neurofibromatose tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

[0597] Modalidade II-57. O uso de qualquer uma das modalidades II-53 a II-56, em que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

[0598] Modalidade II-58. Um composto de acordo com qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso num método de redução do nível de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0599] Modalidade II-59. Um composto de acordo com qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso num método de redução do nível de atividade de uma proteína K-Ras num indivíduo que precisa do mesmo.

[0600] Modalidade II-60. O composto para uso da modalidade II-58 ou II-59, em que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

[0601] Modalidade II-61. Um composto de acordo com qualquer uma das modalidades II-1 a II-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso num método de tratamento de um distúrbio num indivíduo que precisa do mesmo.

[0602] Modalidade II-62. O composto para uso na modalidade II-61, em que o distúrbio é câncer.

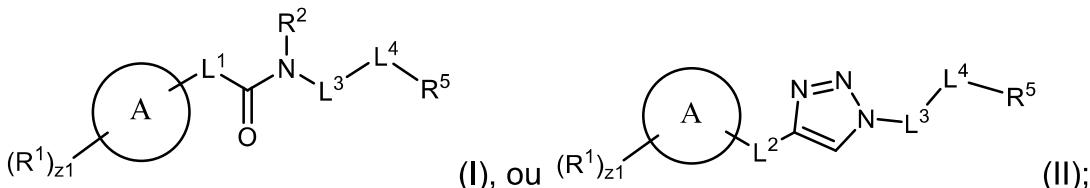
[0603] Modalidade II-63. O composto para uso da modalidade II-62, em que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma da via óptica, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores malignos da bainha do nervo periférico, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

[0604] Modalidade II-64. O composto para uso da modalidade II-61, em que o distúrbio é neurofibromatose tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

[0605] Modalidade II-65. O composto para uso de qualquer uma das modalidades II-61 a II-64, em que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de que tem a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

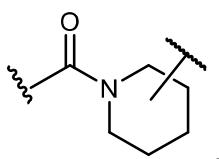
Anel A é uma arila ou heteroarila;

R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX^{1_3}$, $-CHX^{1_2}$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{1D}$, $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-C(O)R^{1C}$, $-C(O)OR^{1C}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $-NR^{1A}OR^{1C}$, $-OCX^{1_3}$, $-OCHX^{1_2}$, $-OCH_2X^1$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R^1 adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

$z1$ é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{2_3}$, $-CHX^{2_2}$, $-CH_2X^2$, $-C(O)R^{2A}$, $-C(O)OR^{2A}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído, ou

em que quando Anel A for arila, L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, ou cicloalquileno substituído ou não substituído;

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$

, -N(R³)C(O)NH-, -NHC(O)N(R³)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R³ é, independentemente, hidrogênio, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -C(O)R^{3A}, -C(O)OR^{3A}, -C(O)NR^{3A}R^{3B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

L⁴ é uma ligação, -S(O)₂-, -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)C(O)NH-, -NHC(O)N(R⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R⁴ é, independentemente, hidrogênio, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -C(O)OR^{4A}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R⁵ é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, -CX₃, -CN, -COOH, -CONH₂, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem,

opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

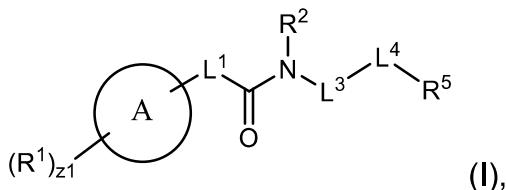
os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X , X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é, independentemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$;

n_1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m_1 e v_1 são, independentemente, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é da Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{1D}$, $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-C(O)R^{1C}$, $-C(O)-OR^{1C}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $-NR^{1A}OR^{1C}$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

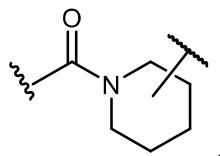
dois substituintes de R^1 adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila

substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z_1 é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio , $-CX^{2A}_3$, $-CHX^{2B}_2$, $-CH_2X^2$, $-C(O)R^{2A}$, $-C(O)OR^{2A}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído ou

em que quando Anel A for arila, L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, ou cicloalquileno substituído ou não substituído;

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{3A}_3$, $-CHX^{3B}_2$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{4A}_3$, $-CHX^{4B}_2$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, -

$C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é, independentemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$;

n_1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m_1 e v_1 são, independentemente, 1 ou 2.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

Anel A é heteroarila;

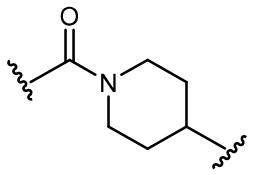
R^1 é, independentemente, halogênio, $-CX^{1_3}$, $-CHX^{1_2}$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{1D}$, $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHN R^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $-NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-C(O)R^{1C}$, $-C(O)-OR^{1C}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-OR^{1D}$, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $-NR^{1A}OR^{1C}$, $-OCX^{1_3}$, $-OCHX^{1_2}$, $-OCH_2X^1$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

dois substituintes de R^1 adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

$z1$ é um número inteiro de 0 a 4;

R^2 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{2_3}$, $-CHX^{2_2}$, $-CH_2X^2$, $-C(O)R^{2A}$, $-C(O)OR^{2A}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^1 é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído, cicloalquileno



substituído ou não substituído ou ;

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{3_3}$, $-CHX^{3_2}$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída,

heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³, e X⁴ é, independentemente, -F, -Cl, -Br, ou -I;

n1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

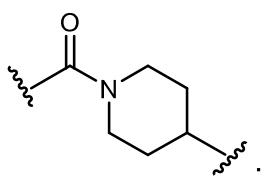
Anel A é heteroarila;

R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², ou alquila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído ou



L³ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L⁴ é uma ligação, -O-, -N(R⁴)-, ou -C(O)-;

R⁴ é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída;

R⁵ é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, -CX₃, -CHX₂, -CH₂X, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, e X² são, independentemente, –F, –Cl, –Br, ou –I; n₁ é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é arila;

R¹ é, independentemente, halogênio, –CX¹₃, –CHX¹₂, –CH₂X¹, –CN, –SO_{n1}R^{1D}, –SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, –NHN^{1A}R^{1B}, –ONR^{1A}R^{1B}, –NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, –NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, –N(O)_{m1}, –NR^{1A}R^{1B}, –C(O)R^{1C}, –C(O)OR^{1C}, –C(O)NR^{1A}R^{1B}, –OR^{1D}, –NR^{1A}SO₂R^{1D}, –NR^{1A}C(O)R^{1C}, –NR^{1A}C(O)OR^{1C}, –NR^{1A}OR^{1C}, –OCX¹₃, –OCHX¹₂, –OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z₁ é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, –CX²₃, –CHX²₂, –CH₂X², –C(O)R^{2A}, –C(O)OR^{2A}, –C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação, alquíleno substituído ou não substituído ou cicloalquileno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação, –S(O)₂–, –N(R³)–, –O–, –S–, –C(O)–, –C(O)N(R³)–, –N(R³)C(O)–, –N(R³)C(O)NH–, –NHC(O)N(R³)–, –C(O)O–, –OC(O)–, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquileno substituído ou não substituído, cicloalquileno substituído ou não substituído, heterocicloalquileno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído, ou heteroarileno substituído ou não

substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, arileno substituído ou não substituído ou heteroarileno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não

substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³, e X⁴ é, independentemente, –F, –Cl, –Br, ou –I;

n1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m1 e v1 são, independentemente, 1 ou 2.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

Anel A é arila;

R¹ é, independentemente, halogênio, –CX¹₃, –CHX¹₂, –CH₂X¹, –CN, –SO_{n1}R^{1D}, –SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, –ONR^{1A}R^{1B}, –N(O)_{m1}, –NR^{1A}R^{1B}, –OR^{1D}, –OCX¹₃, –OCHX¹₂, –OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

z1 é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, –CX²₃, –CHX²₂, –CH₂X² ou alquila substituída ou não substituída;

L¹ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L⁴ é uma ligação, –O–, –N(R⁴)–, ou –C(O)–;

R⁴ é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída;

R⁵ é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, –CX₃, –CHX₂, –CH₂X, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

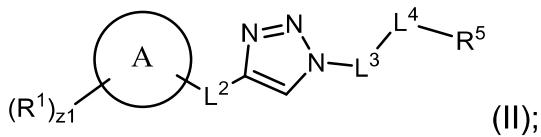
cada X, X¹, e X² são, independentemente, –F, –Cl, –Br, ou –I; n₁ é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é alquíleno não substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é alquíleno substituído por cicloalquila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é uma ligação.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é da Fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

R¹ é, independentemente, halogênio, –CX¹₃, –CHX¹₂, –CH₂X¹, –CN, –SO_{n1}R^{1D}, –SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, –NHNR^{1A}R^{1B}, –ONR^{1A}R^{1B}, NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}, –NHC(O)NR^{1A}R^{1B}, –N(O)_{m1}, –NR^{1A}R^{1B}, –C(O)R^{1C}, –C(O)OR^{1C}, –C(O)NR^{1A}R^{1B}, –OR^{1D}, –NR^{1A}SO₂R^{1D}, –NR^{1A}C(O)R^{1C}, NR^{1A}C(O)OR^{1C}, –NR^{1A}OR^{1C}, –OCX¹₃, –OCHX¹₂, –OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; dois substituintes de R¹ adjacentes podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

z₁ é um número inteiro de 0 a 4;

R² é, independentemente, hidrogênio, –CX²₃, –CHX²₂, –CH₂X², –C(O)R^{2A}, –C(O)OR^{2A}, –C(O)NR^{2A}R^{2B}, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída,

heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída;

L^3 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído, ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^3 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{3_3}$, $-CHX^{3_2}$, $-CH_2X^3$, $-C(O)R^{3A}$, $-C(O)OR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

L^4 é uma ligação, $-S(O)_2-$, $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)NH-$, $-NHC(O)N(R^4)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquíleno substituído ou não substituído, heteroalquíleno substituído ou não substituído, cicloalquíleno substituído ou não substituído, heterocicloalquíleno substituído ou não substituído, aríleno substituído ou não substituído ou heteroaríleno substituído ou não substituído;

R^4 é, independentemente, hidrogênio, $-CX^{4_3}$, $-CHX^{4_2}$, $-CH_2X^4$, $-C(O)R^{4A}$, $-C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

R^5 é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou E;

E é uma porção química de ligação de histidina;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou

não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{1A} e R^{1B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{2A} e R^{2B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{3A} e R^{3B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

os substituintes de R^{4A} e R^{4B} ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, opcionalmente, ser unidos para formar uma heterocicloalquila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X, X¹, X², X³, e X⁴ é, independentemente, -F, -Cl, -Br, ou -I;

n₁ é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m₁ e v₁ são, independentemente, 1 ou 2.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

Anel A é uma arila ou heteroarila;

R¹ é, independentemente, halogênio, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R^{1D}, -SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}, -ONR^{1A}R^{1B}, -N(O)_{m1}, -NR^{1A}R^{1B}, -OR^{1D}, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, -OCH₂X¹, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

z₁ é um número inteiro de 0 a 4;

L² é -S-, -SO-, -S(O)₂-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NHCH₂-,-CH₂NHC(O)-, alquíleno substituído ou não substituído, ou heteroalquíleno substituído ou não substituído;

L³ é uma ligação ou alquíleno substituído ou não substituído;

L⁴ é uma ligação, -O-, -N(R⁴)-, ou -C(O)-;

R⁴ é, independentemente, hidrogênio, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -C(O)R^{4A}, -

$C(O)OR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída; R^5 é alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{4A} , e R^{4B} é, independentemente, hidrogênio, $-X_3$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada X , X^1 , X^4 é, independentemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ou $-I$;

n_1 é, independentemente, um número inteiro de 0 a 4; e

m_1 e v_1 são, independentemente, 1 ou 2.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L^2 é $-S(O)_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, alquíleno substituído ou não substituído ou heteroalquíleno substituído ou não substituído.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L^2 é heteroalquíleno substituído.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L^2 é $-S(O)_2-$ ou $-C(O)NHCH_2-$.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que cada R^1 é, independentemente, halogênio, $-OR^{1D}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-CN$, ou alquila substituída ou não substituída, em que cada R^{1A} , R^{1B} , e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que cada R^1

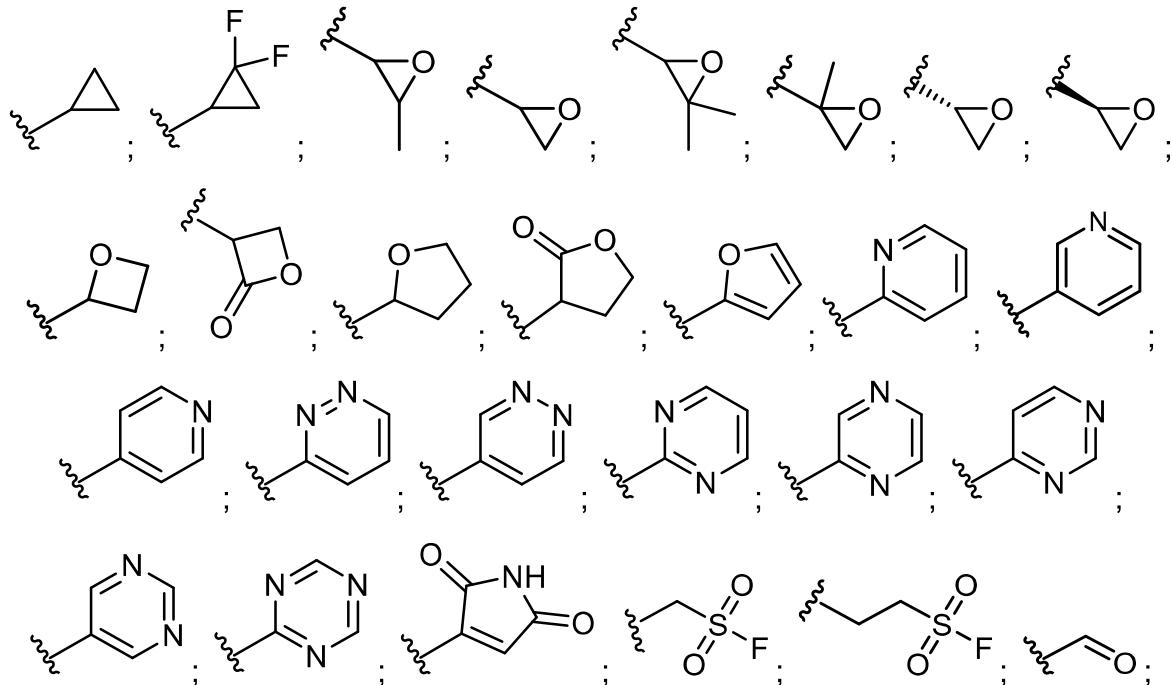
é, independentemente, halogênio, -CN, -CX¹³, -CHX¹², -CH₂X¹, -OCX¹³, -OCHX¹², -OCH₂X¹, -OR^{1D}, ou -NR^{1A}R^{1B}, em que cada R^{1A}, R^{1B}, e R^{1D} é, independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, ou arila substituída ou não substituída.

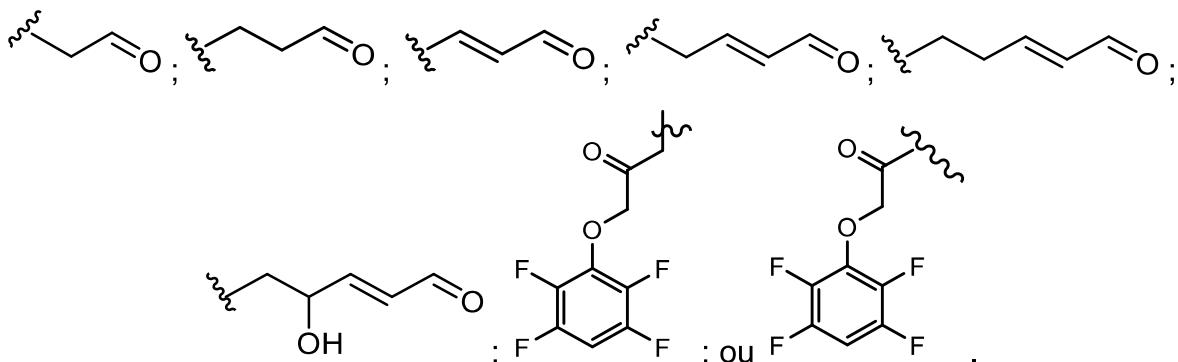
17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é alquila C₁-C₆ substituída, heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída, ou heteroarila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é R¹³alquila C₁-C₆ substituída, em que R¹³ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em -OR¹⁴, oxo, e -S(O)₂R¹⁴, em que cada R¹⁴ é, independentemente, hidrogênio, halogênio ou arila substituída ou não substituída.

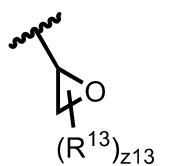
19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é heterocicloalquila de 3 a 6 membros substituída ou não substituída.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é:



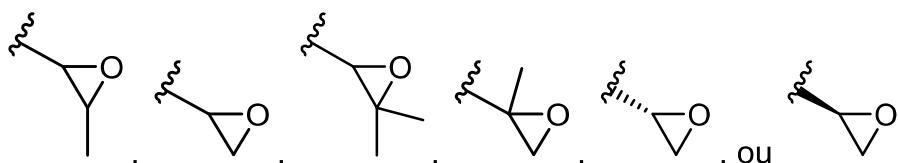


21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R^5 é:



em que R^{13} é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída; e $z13$ é um número inteiro de 0 a 3.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R^5 é:



23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o Anel A é arila.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o Anel A é fenila.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o Anel A é uma heteroarila de 5 a 10 membros.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o Anel A é indolinila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, azaindolila, purinila, indolila, pirazinila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, benzofuranila, indolila

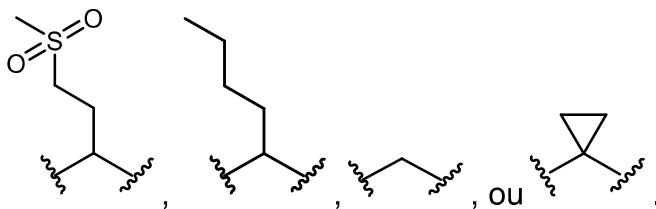
ou benzotienila.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o Anel A é indolila.

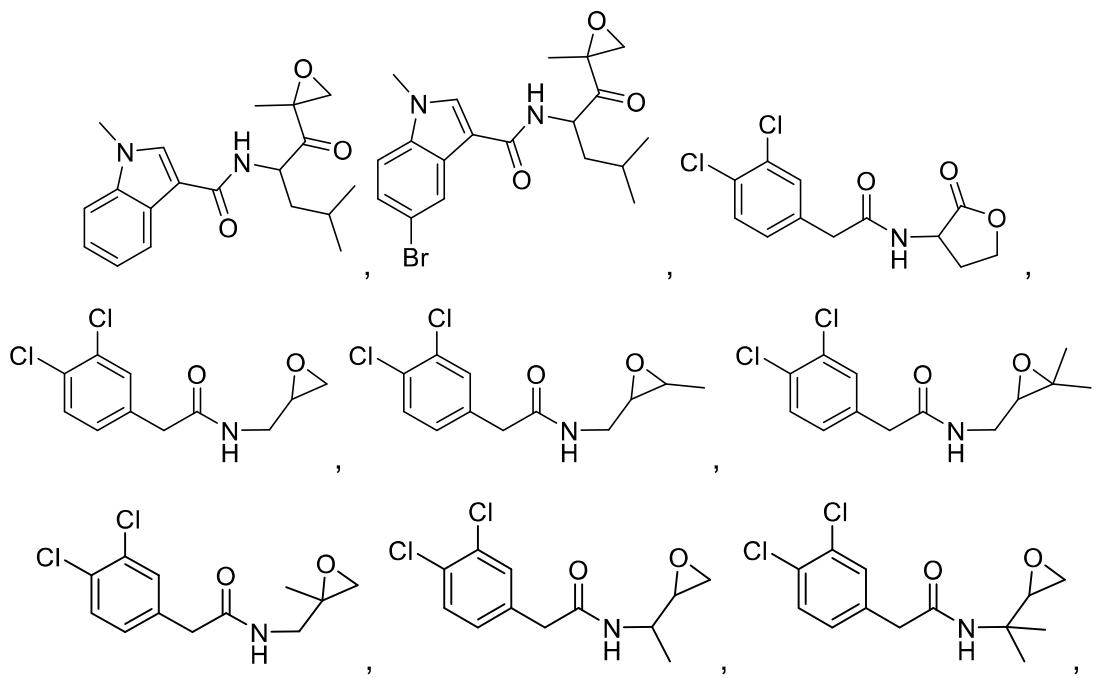
28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L³ é alquíleno C₁-C₈ substituído ou não substituído.

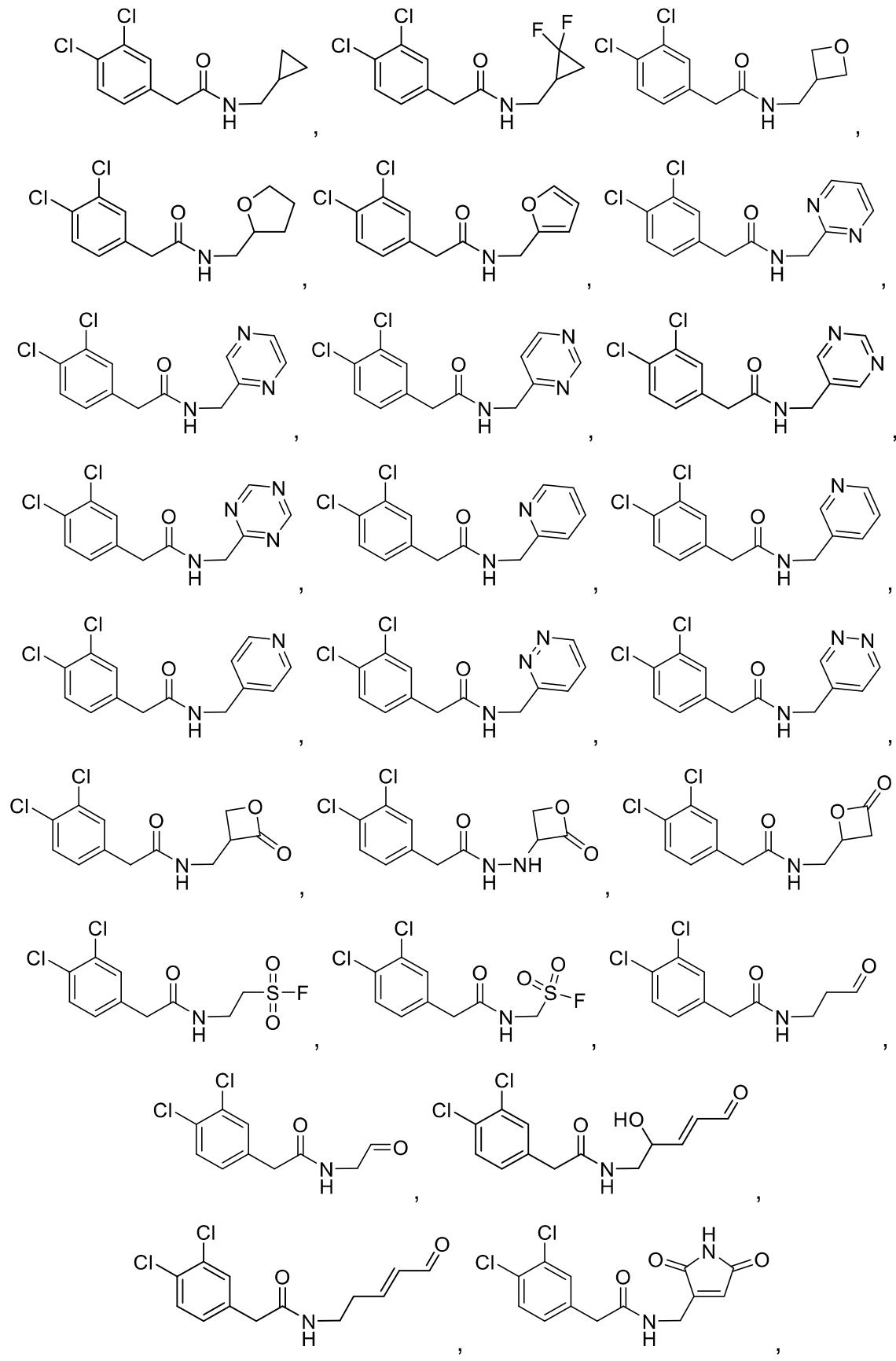
29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L³ é metileno não substituído.

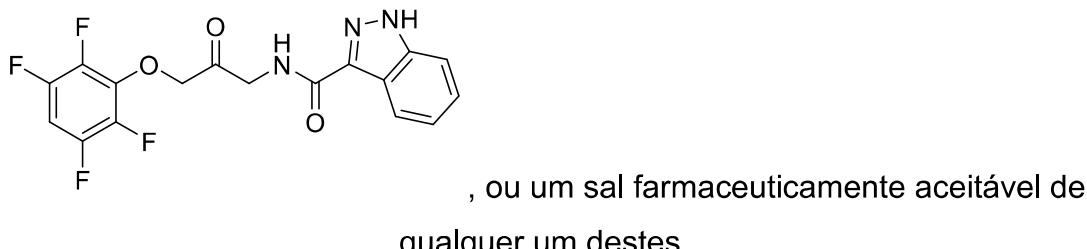
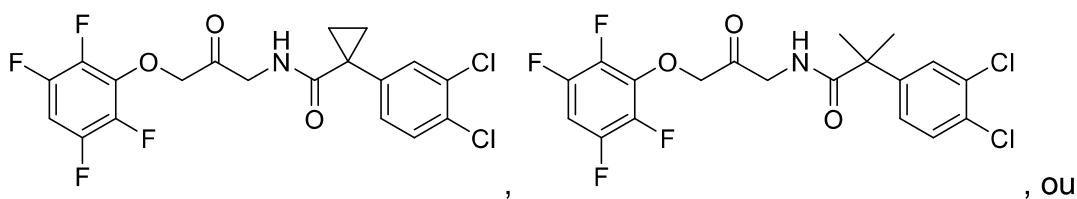
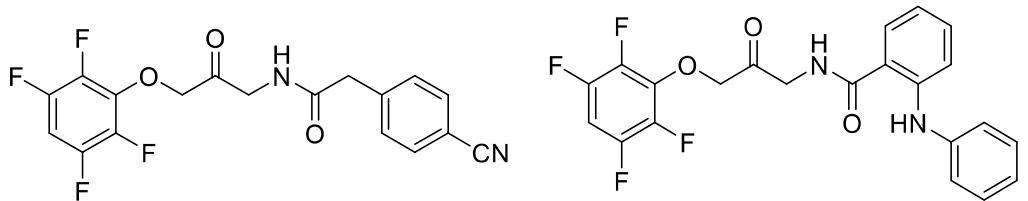
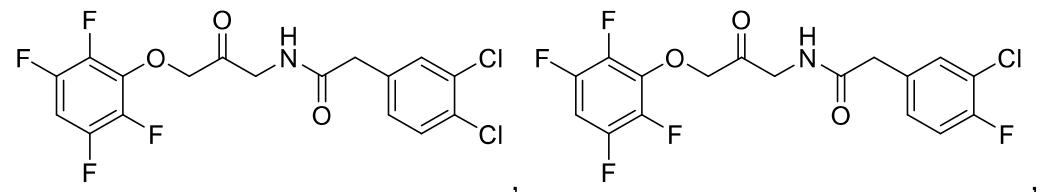
30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que L³ é



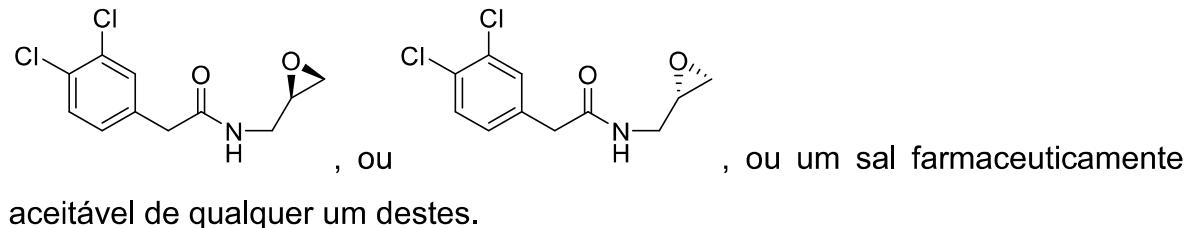
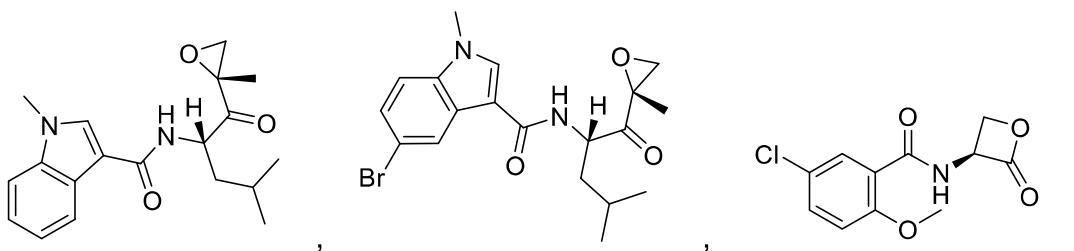
31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:



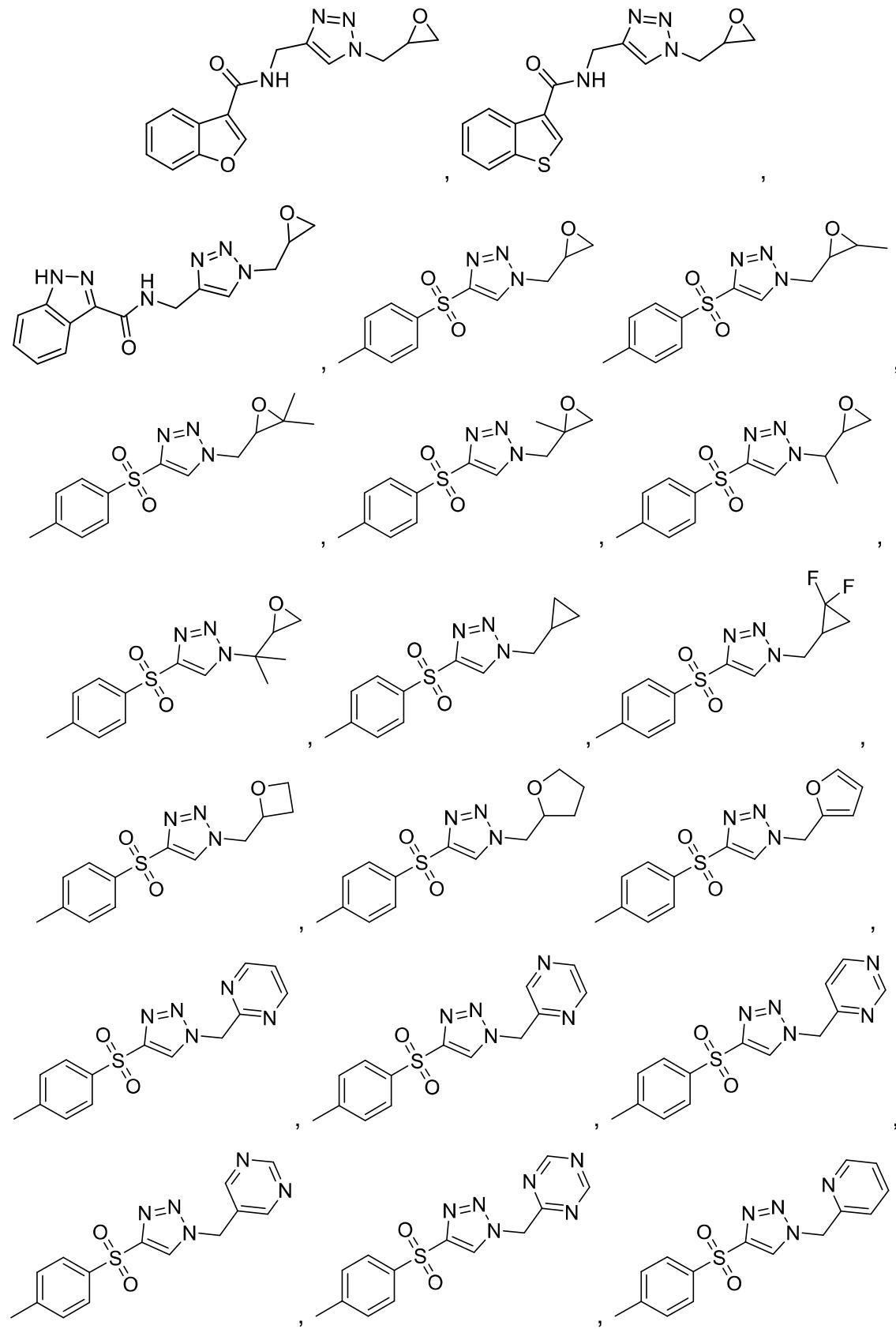


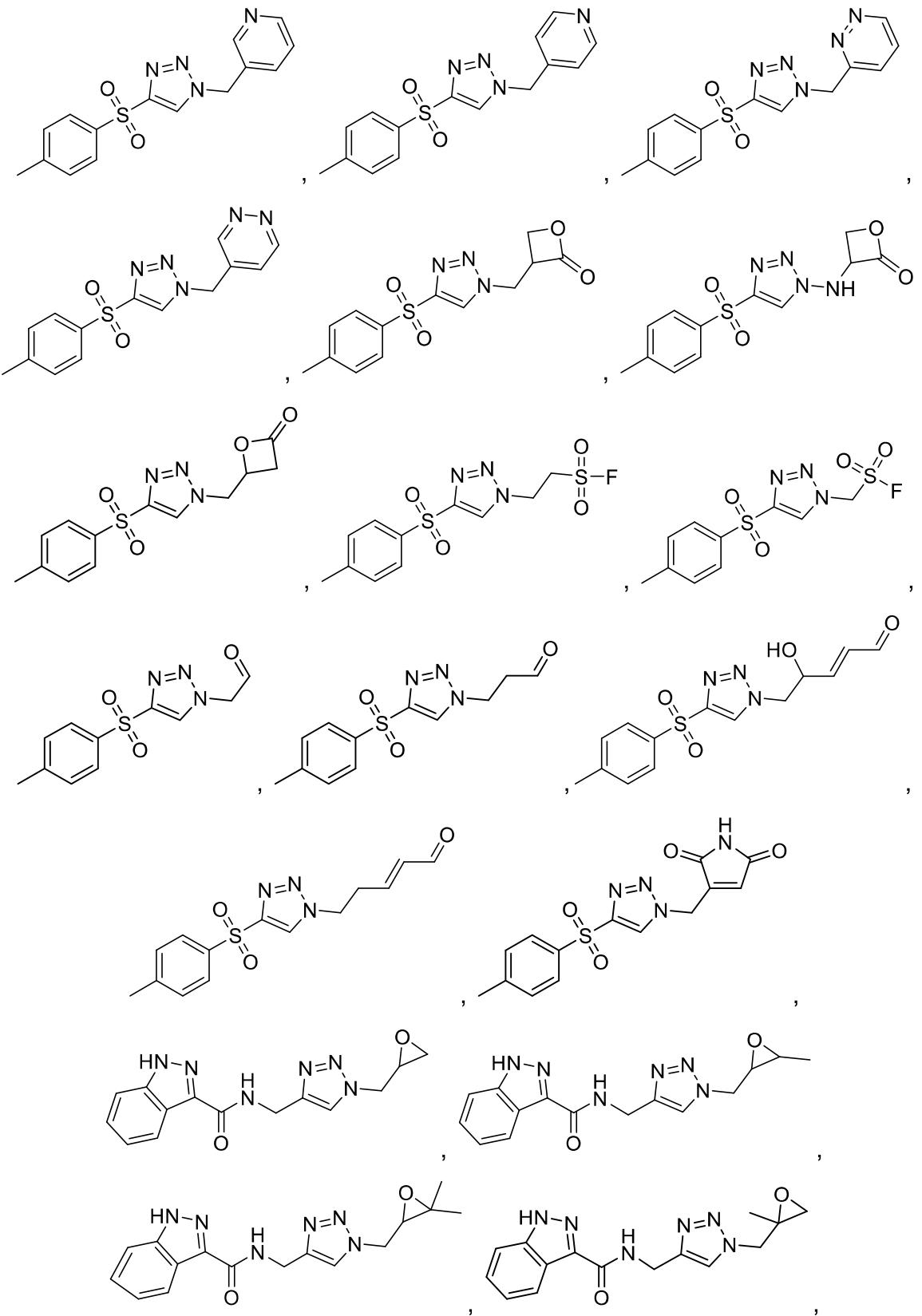


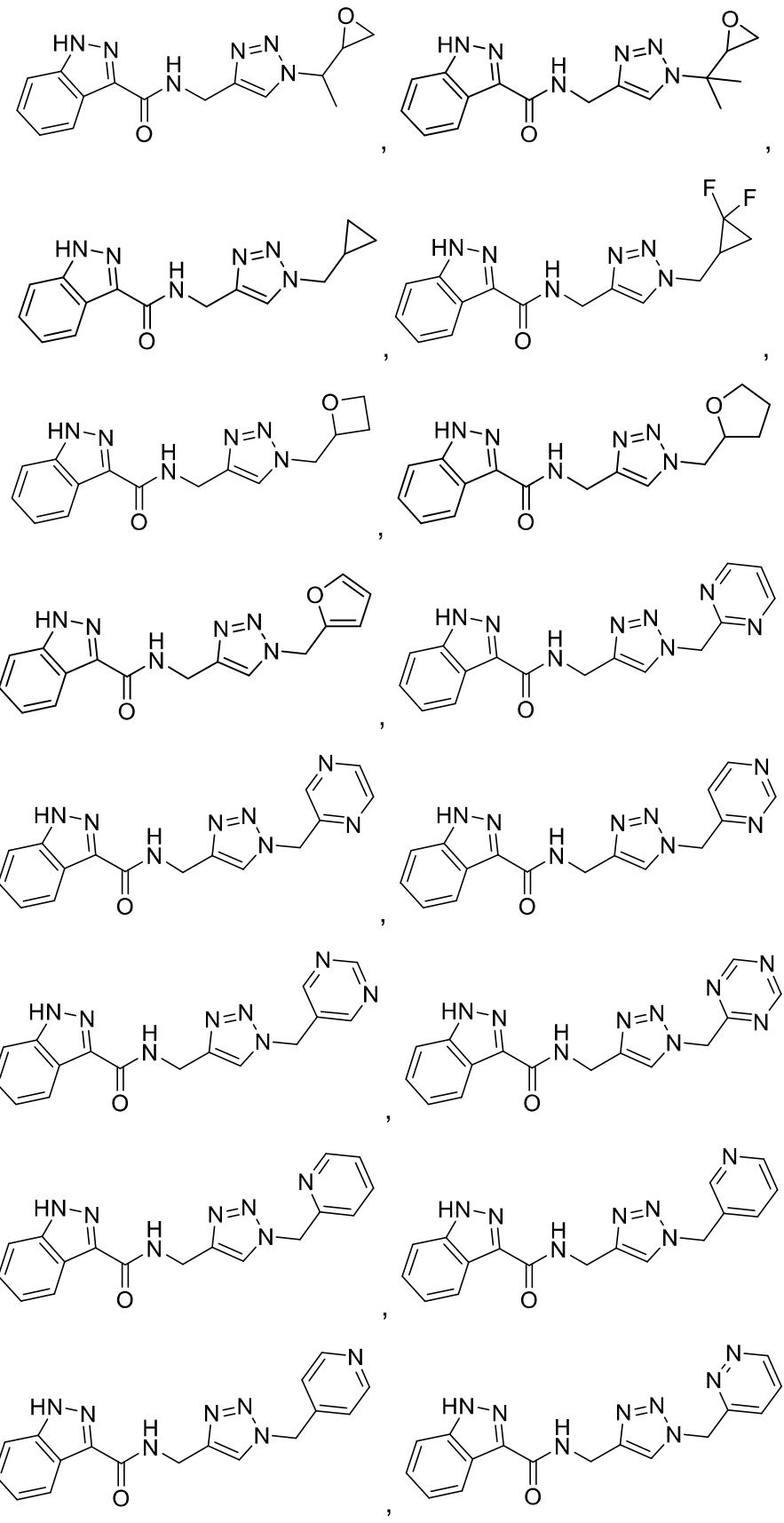
32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:

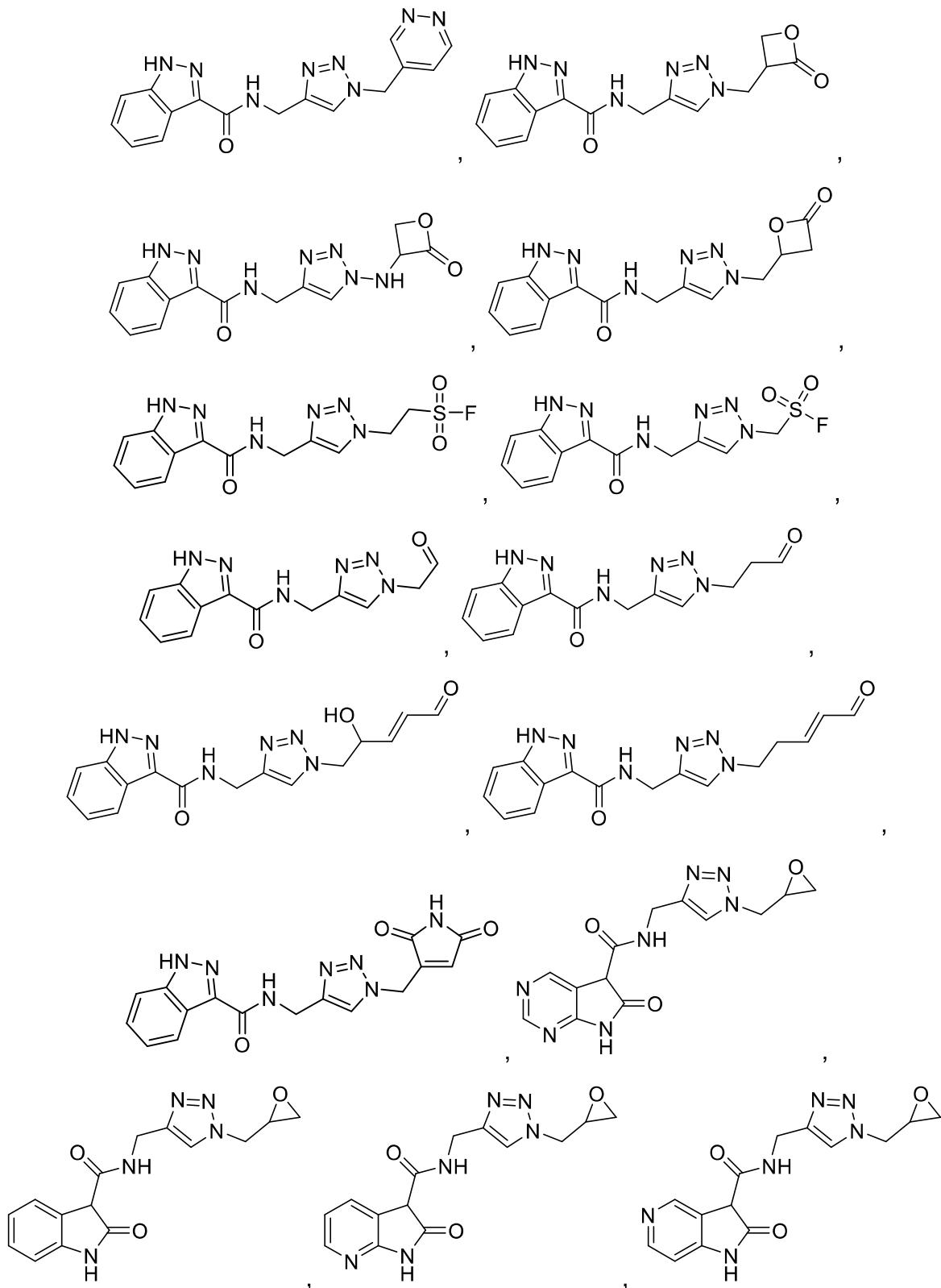


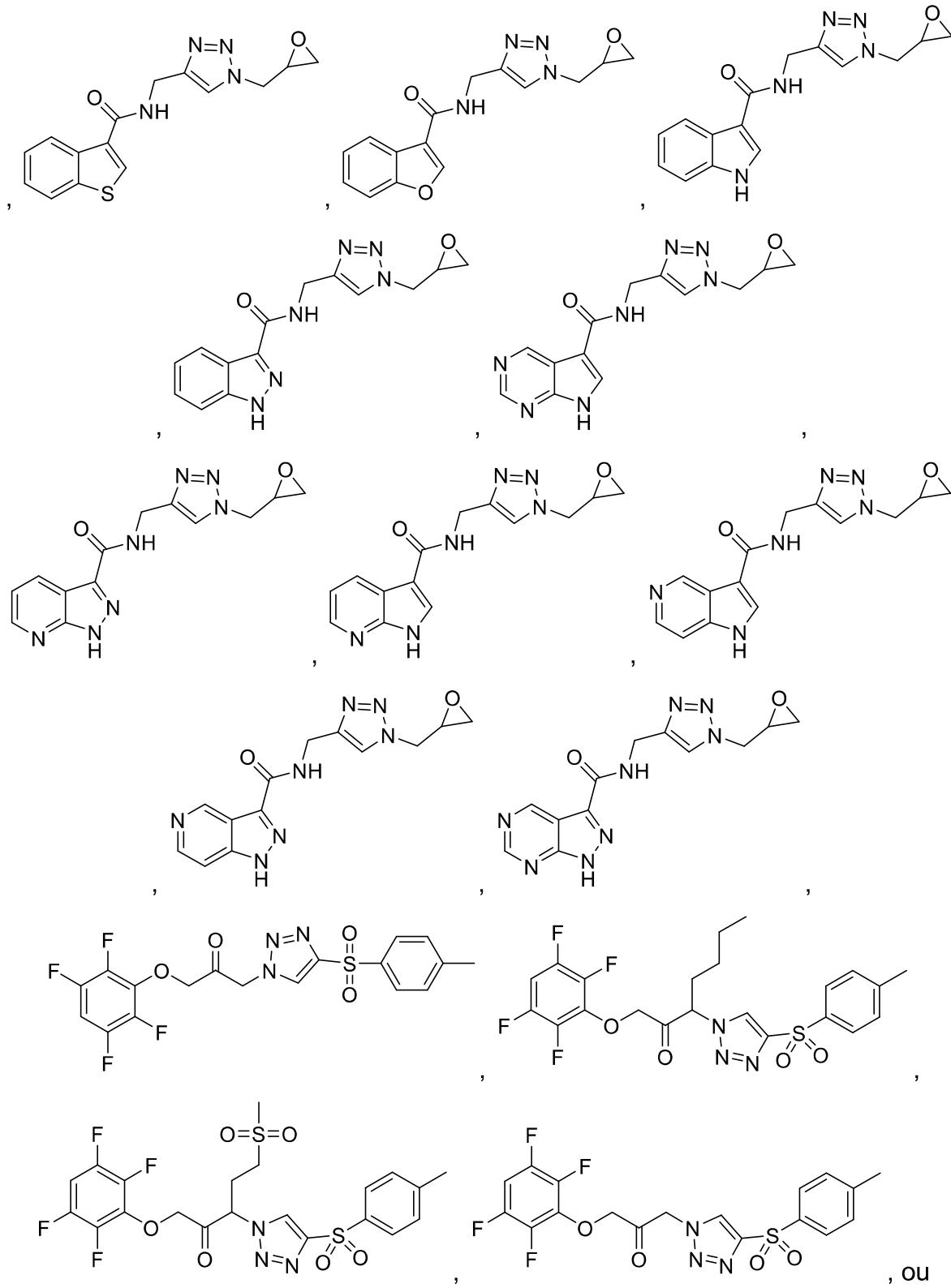
33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:

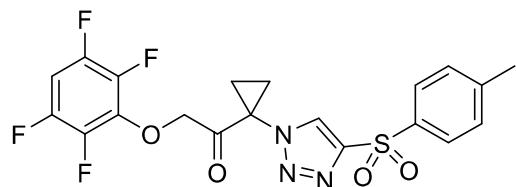






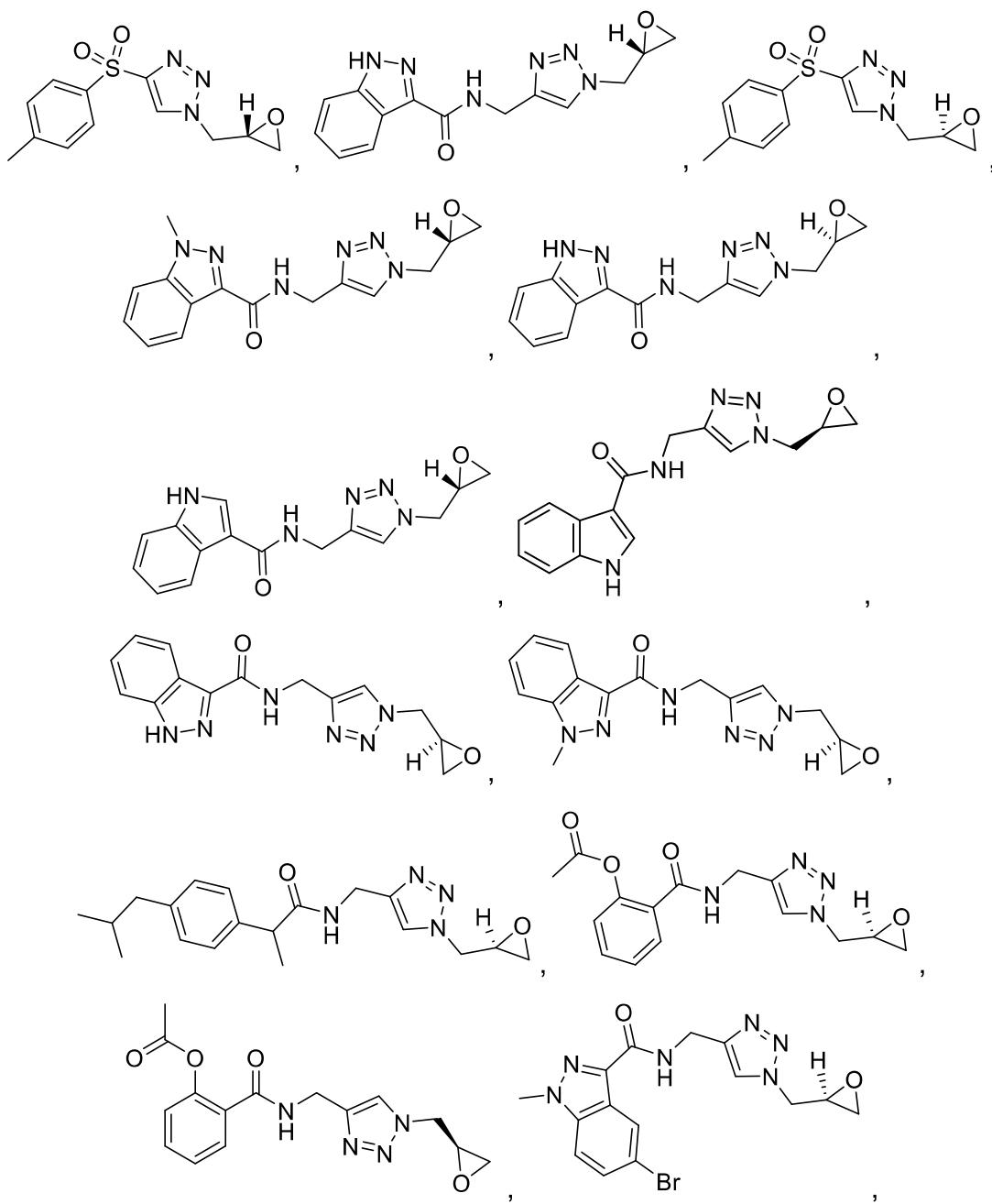


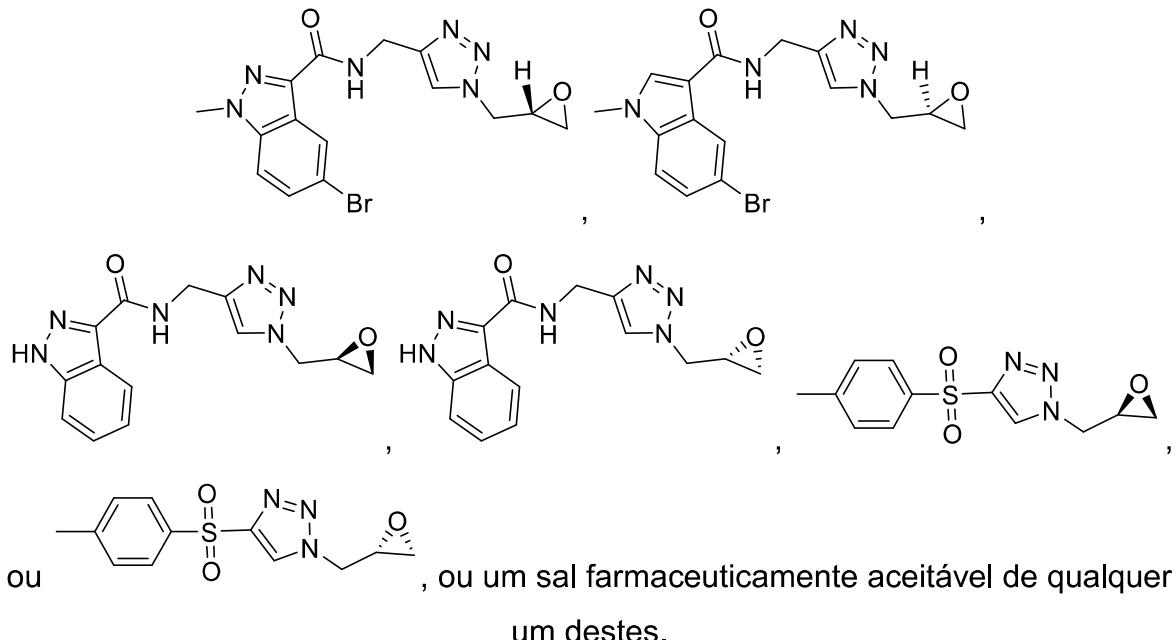




, ou um sal farmaceuticamente aceitável de
qualquer um destes.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:





35. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende o composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

36. Método para reduzir o nível de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade da mesma **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

37. Método para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade da mesma **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo entra em contato com o aminoácido correspondente a H95 da K-Ras humana.

39. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo liga de modo covalente o aminoácido correspondente a H95 da K-Ras humana.

40. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a proteína K-Ras é K-Ras 4A humana.

41. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

42. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que compreende reduzir o nível de tanto de K-Ras 4A humana quanto de K-Ras 4B humana.

43. Método, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que compreende reduzir o nível de atividade tanto de K-Ras 4A humana quanto de K-Ras 4B humana.

44. Método para tratar um distúrbio em um indivíduo com necessidade do mesmo **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio é câncer.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma de via óptica, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores de bainha nervosa periférica malignos, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

47. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio é neurofibromatose do tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

48. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

49. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para reduzir o nível de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade do mesmo.

50. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade do mesmo.

51. Uso, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado** pelo fato de que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

52. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio em um indivíduo com necessidade do mesmo.

53. Uso, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio consiste em câncer.

54. Uso, de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma de via óptica, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores de bainha nervosa periférica malignos, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

55. Uso, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio é neurofibromatose do tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

56. Uso, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para o uso em um método para reduzir o nível de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade do mesmo.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para o uso em um método para reduzir o nível de atividade de uma proteína K-Ras em um indivíduo com necessidade do mesmo.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que a proteína K-Ras é K-Ras 4B humana.

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para o uso em um método para tratar um distúrbio em um indivíduo com necessidade do mesmo.

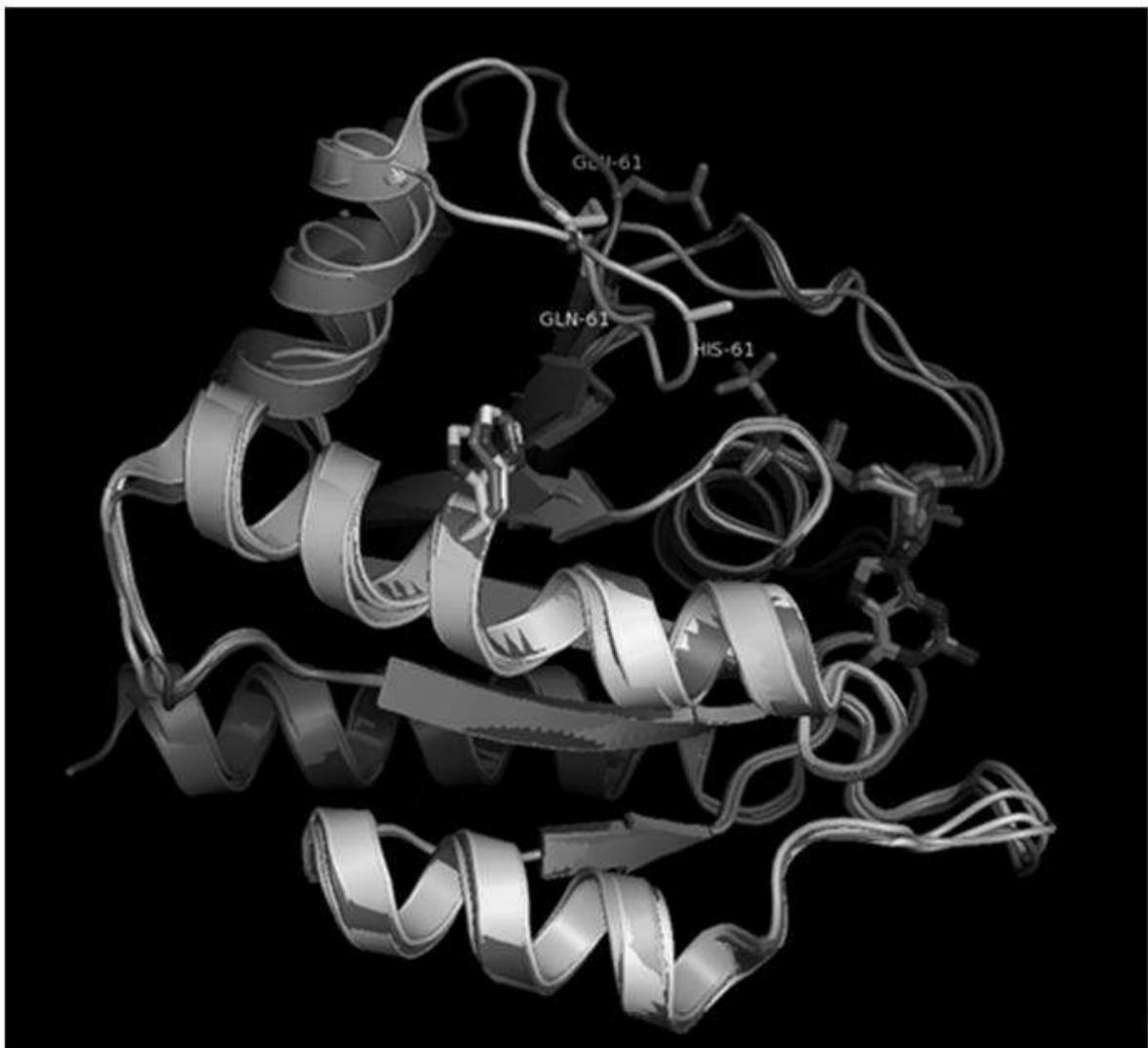
61. Composto para uso, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio consiste em câncer.

62. Composto para uso, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer colorretal, glioma de via óptica, rhabdomiossarcoma, neuroblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, tumores de bainha nervosa periférica malignos, tumores estromais gastrointestinais, somatostatinomas, feocromocitomas ou câncer de mama.

63. Composto para uso, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio é neurofibromatose do tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome cardio-facio-cutânea ou síndrome de Legius.

64. Composto para uso, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio está associado a uma mutação de K-Ras.

FIG. 1



K-Ras SEQ ID NO: 1 FAINNTKSFEDIH**H**YREQIKRVKD
H-Ras SEQ ID NO: 2 FAINNTKSFEDIH**Q**YREQIKRVKD
N-Ras SEQ ID NO: 3 FAINNTKSFADINLYREQIKRVKD

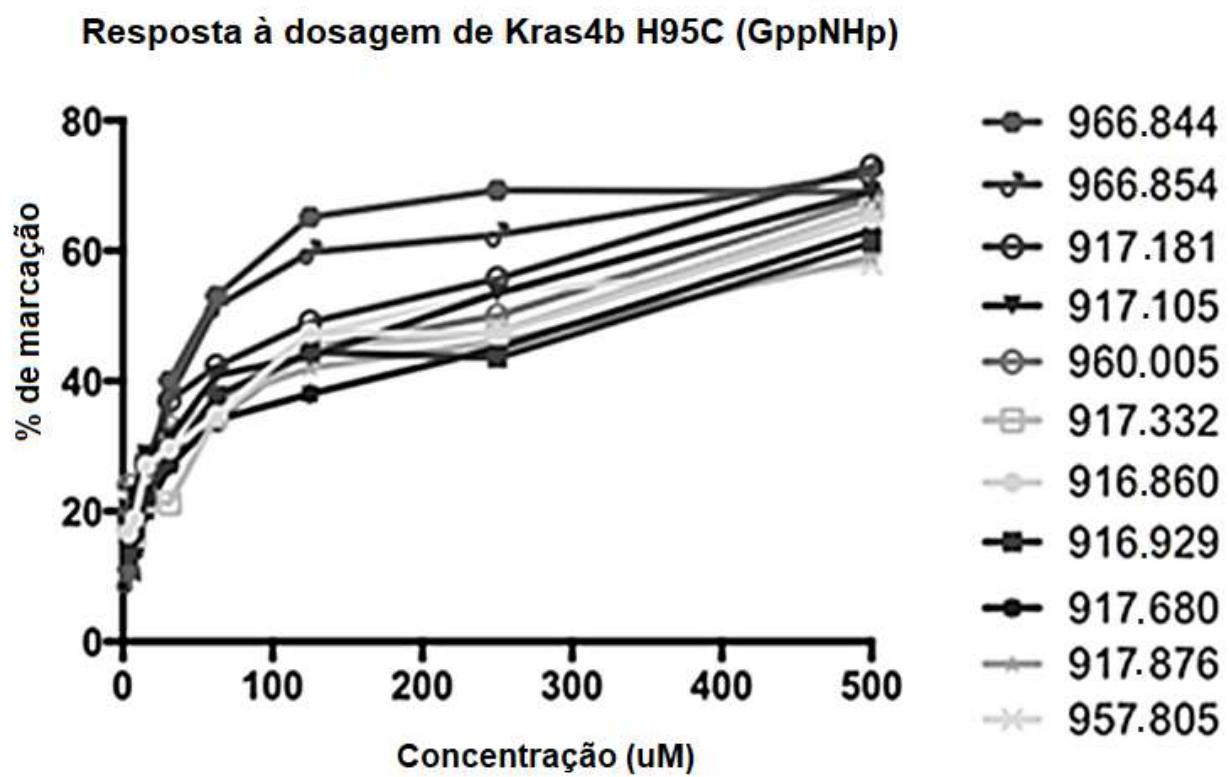
FIG. 2

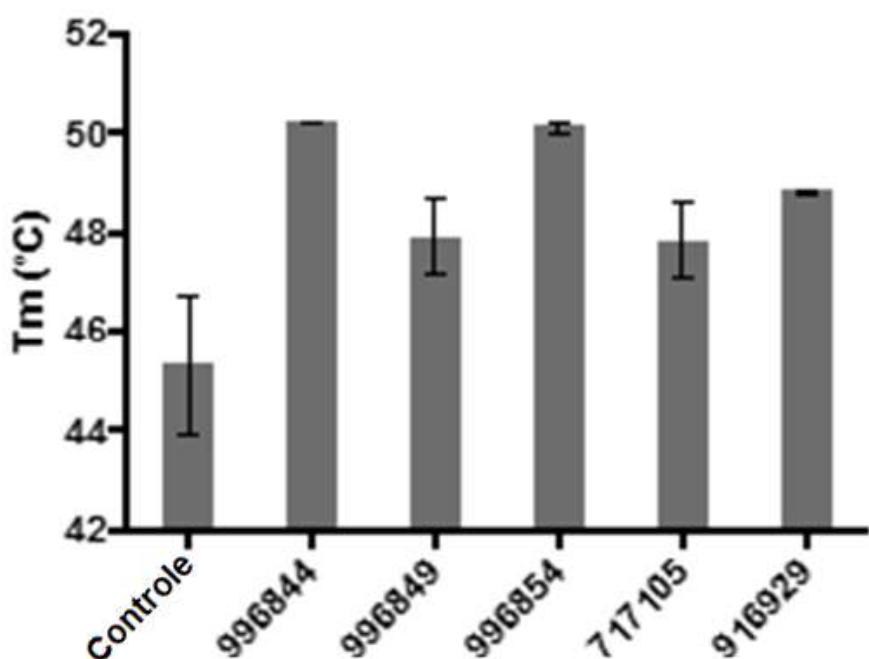
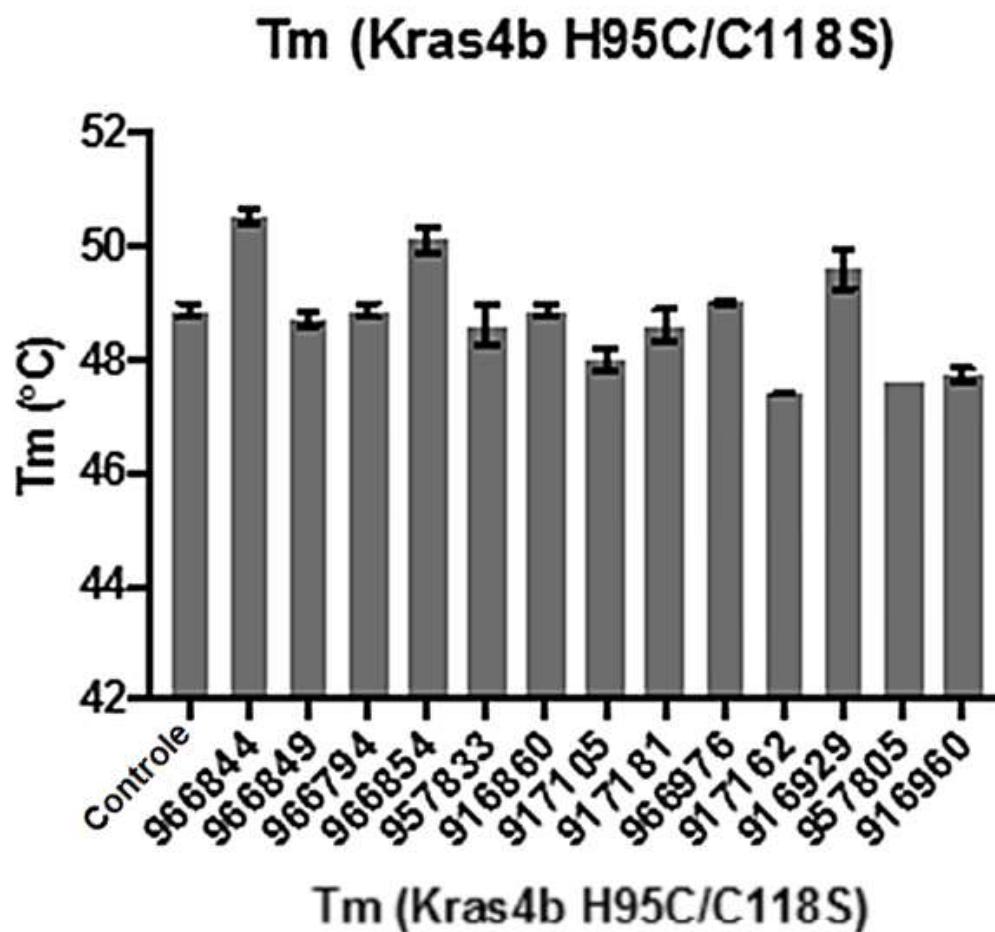
FIG. 3

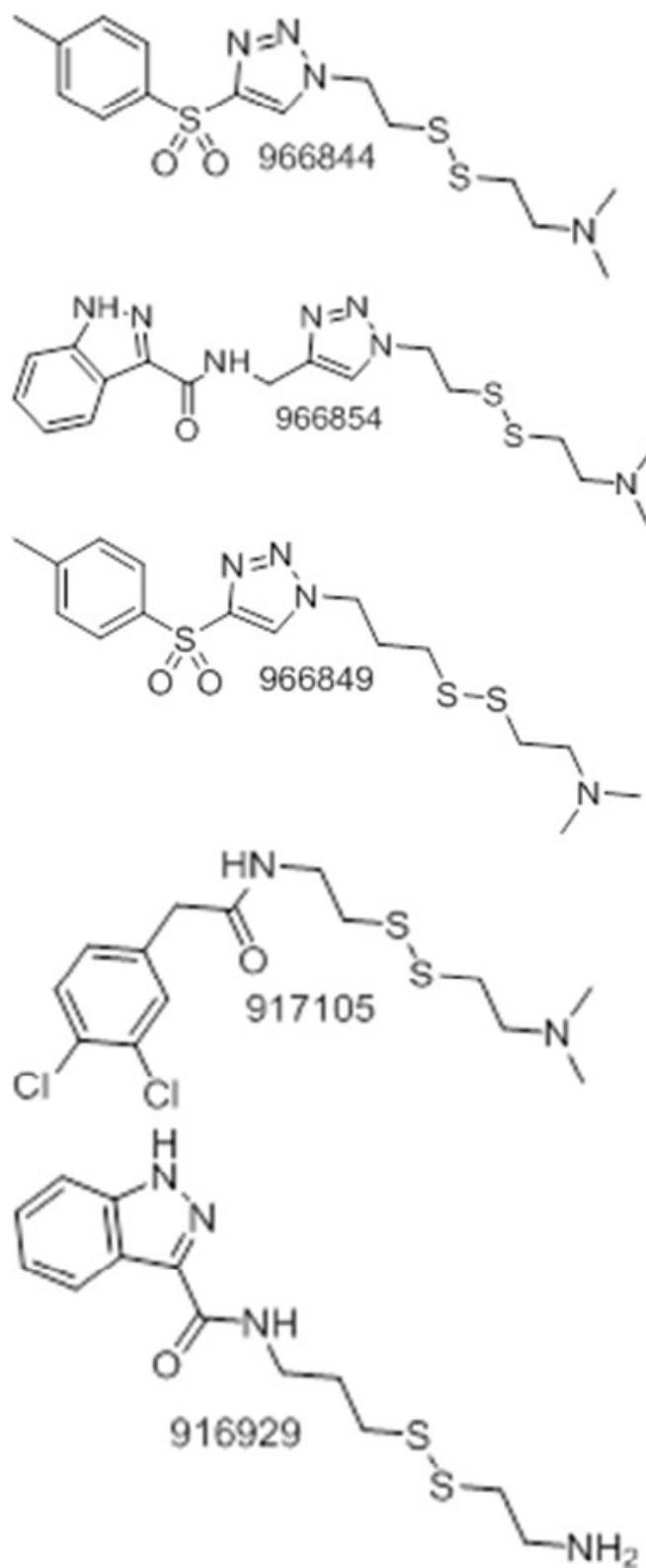
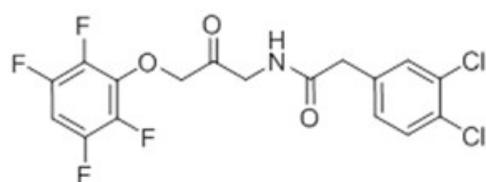
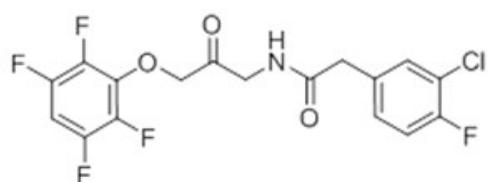
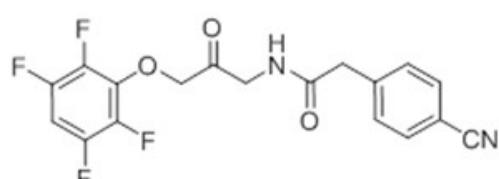
FIG. 4

FIG. 5

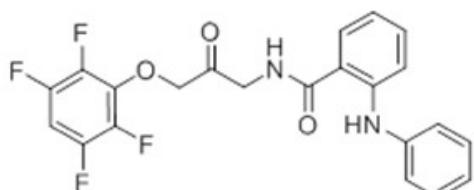
FNL-0002



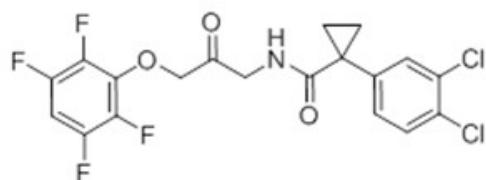
FNL-0006



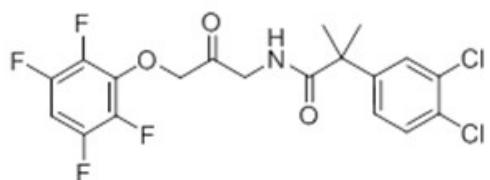
FNL-0007



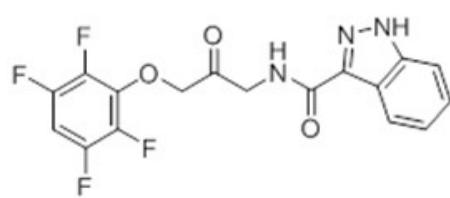
FNL-0008



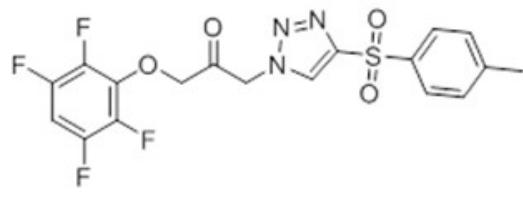
FNL-0004



FNL-0005



FNL-0009



FNL-0001

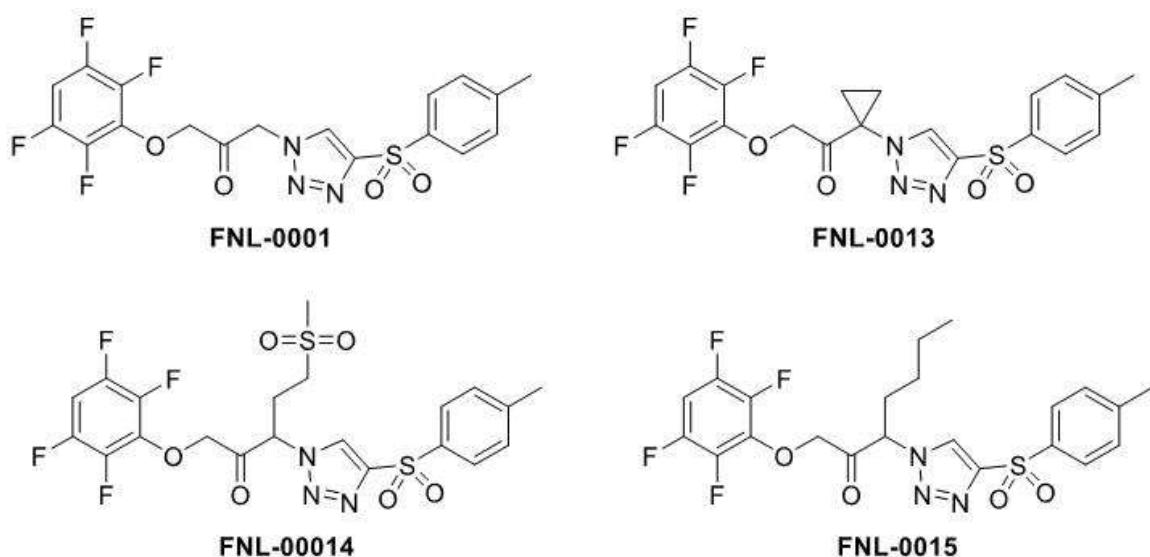
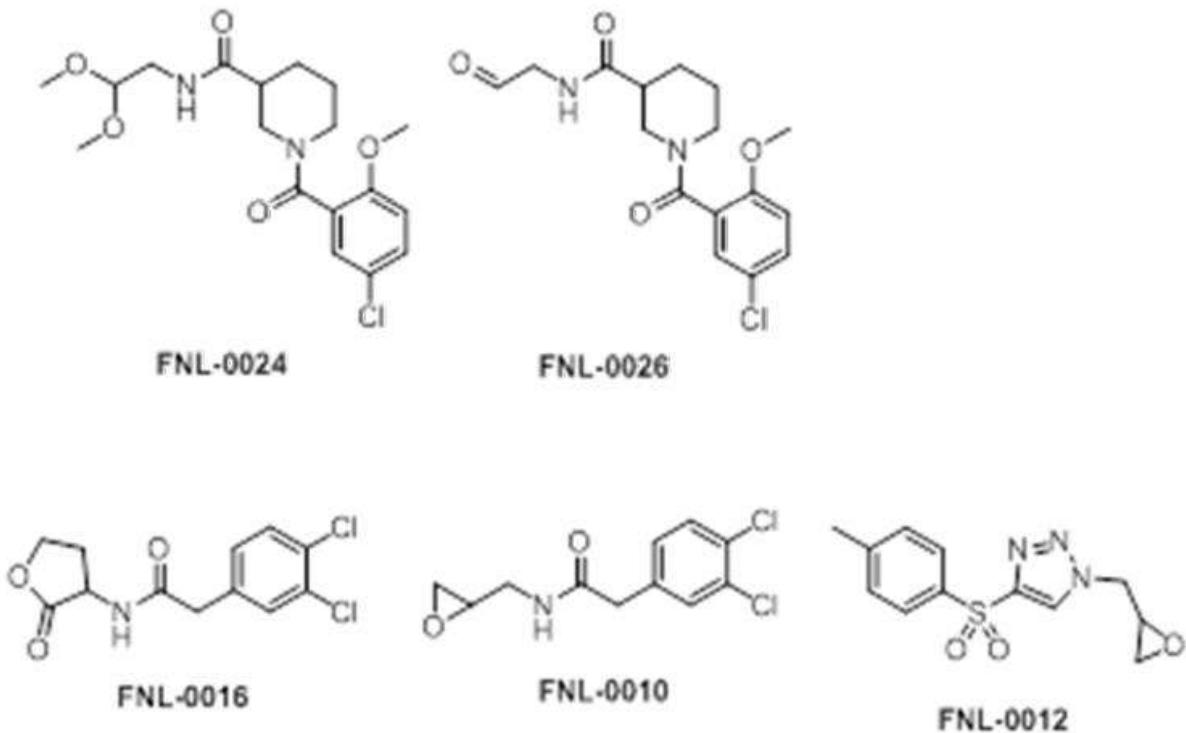
FIG. 6**FIG. 7**

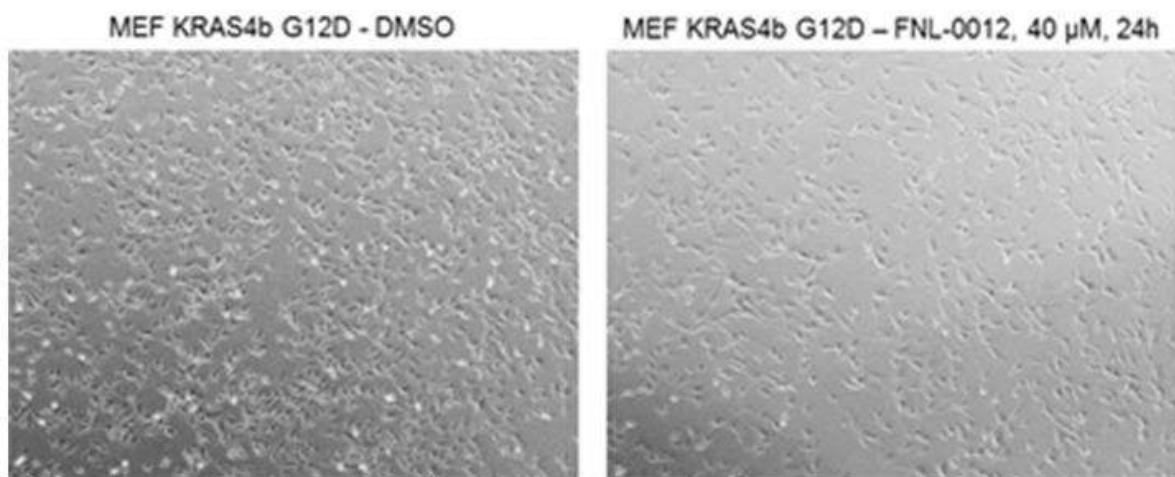
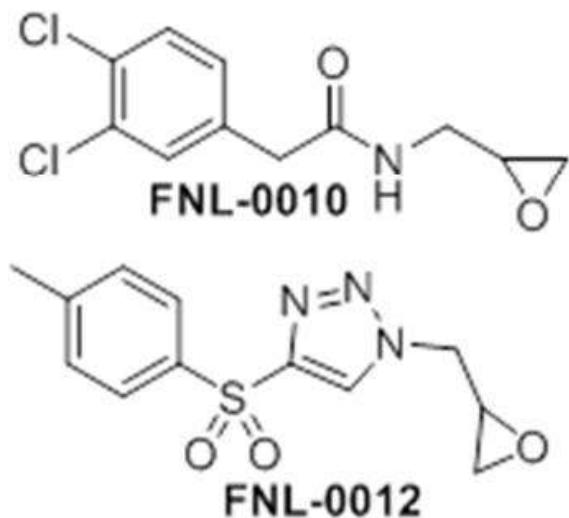
FIG. 8A**FIG. 8B**

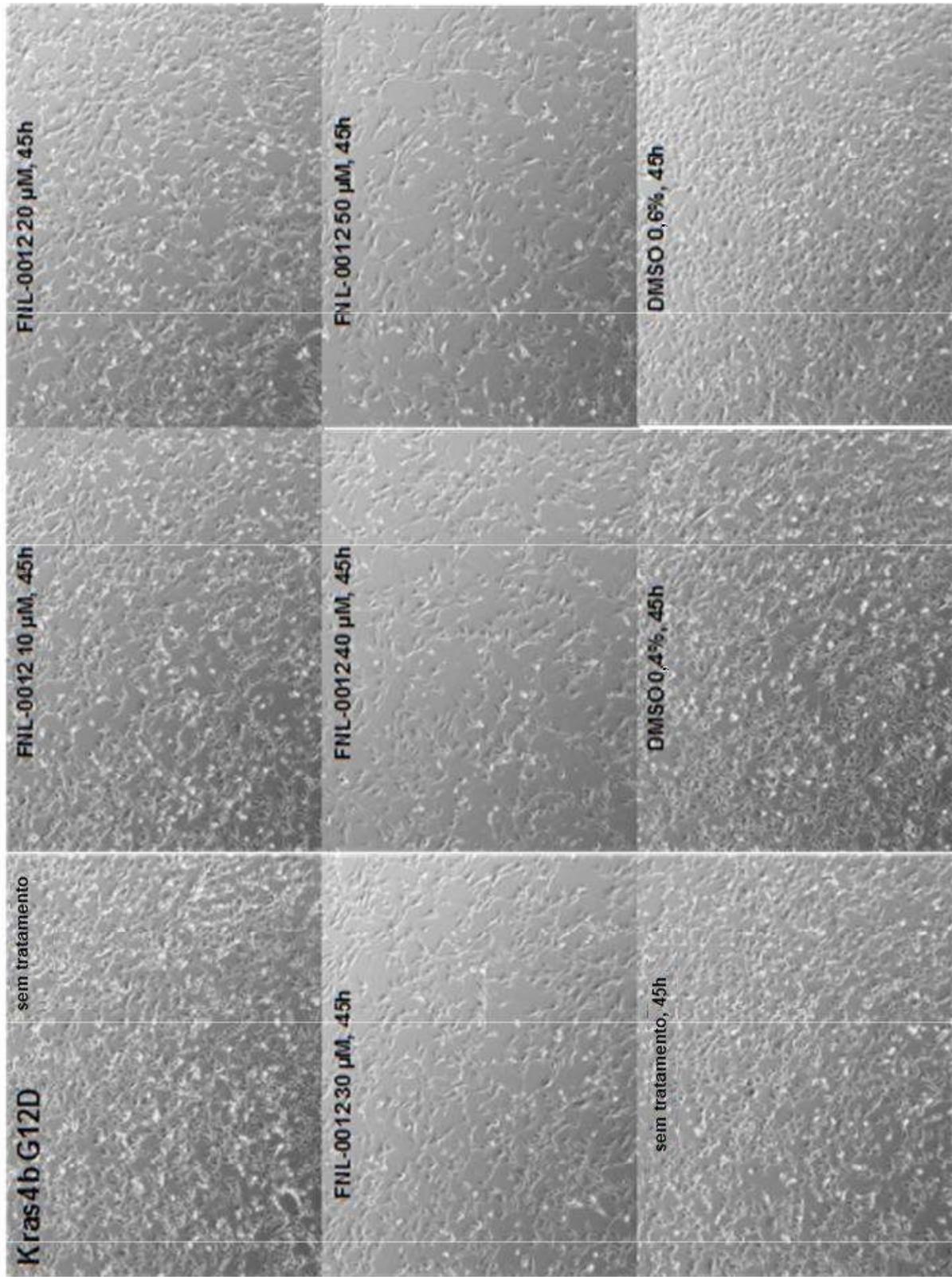
FIG. 8C

FIG. 8D

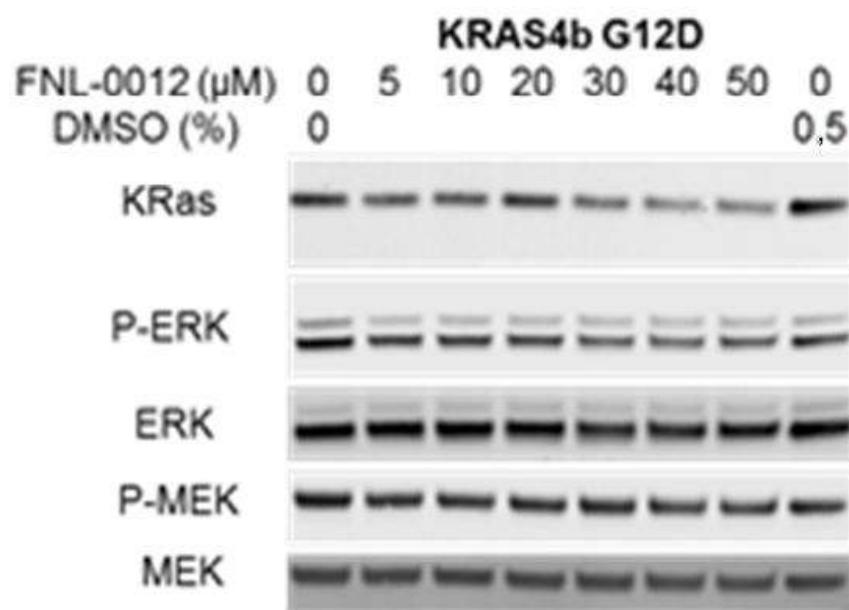


FIG. 8E

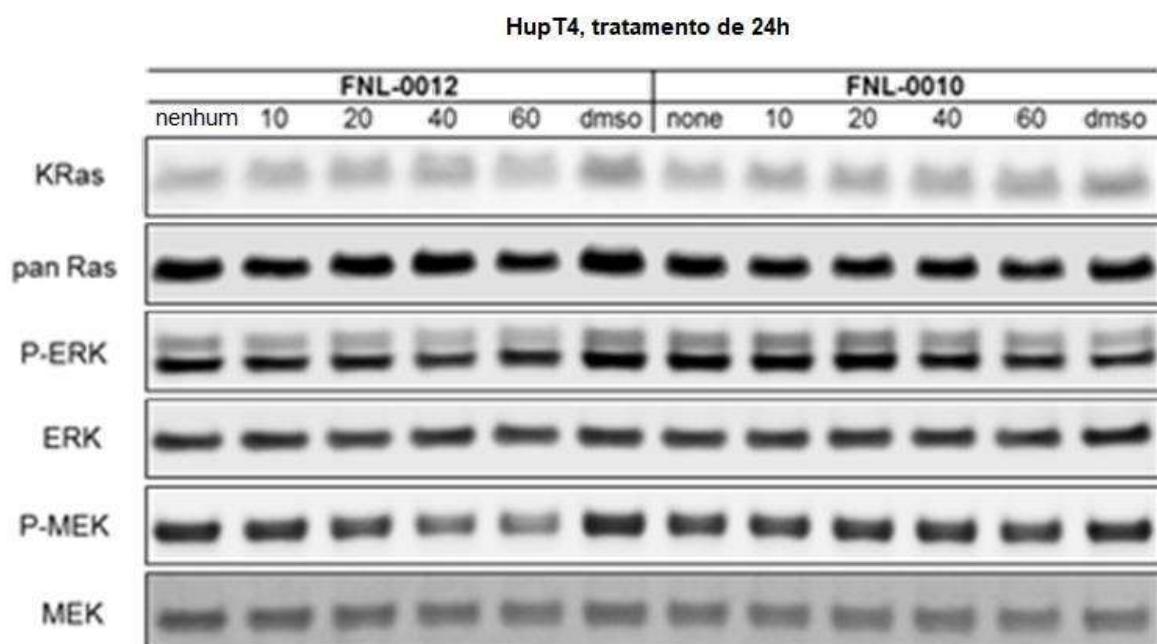


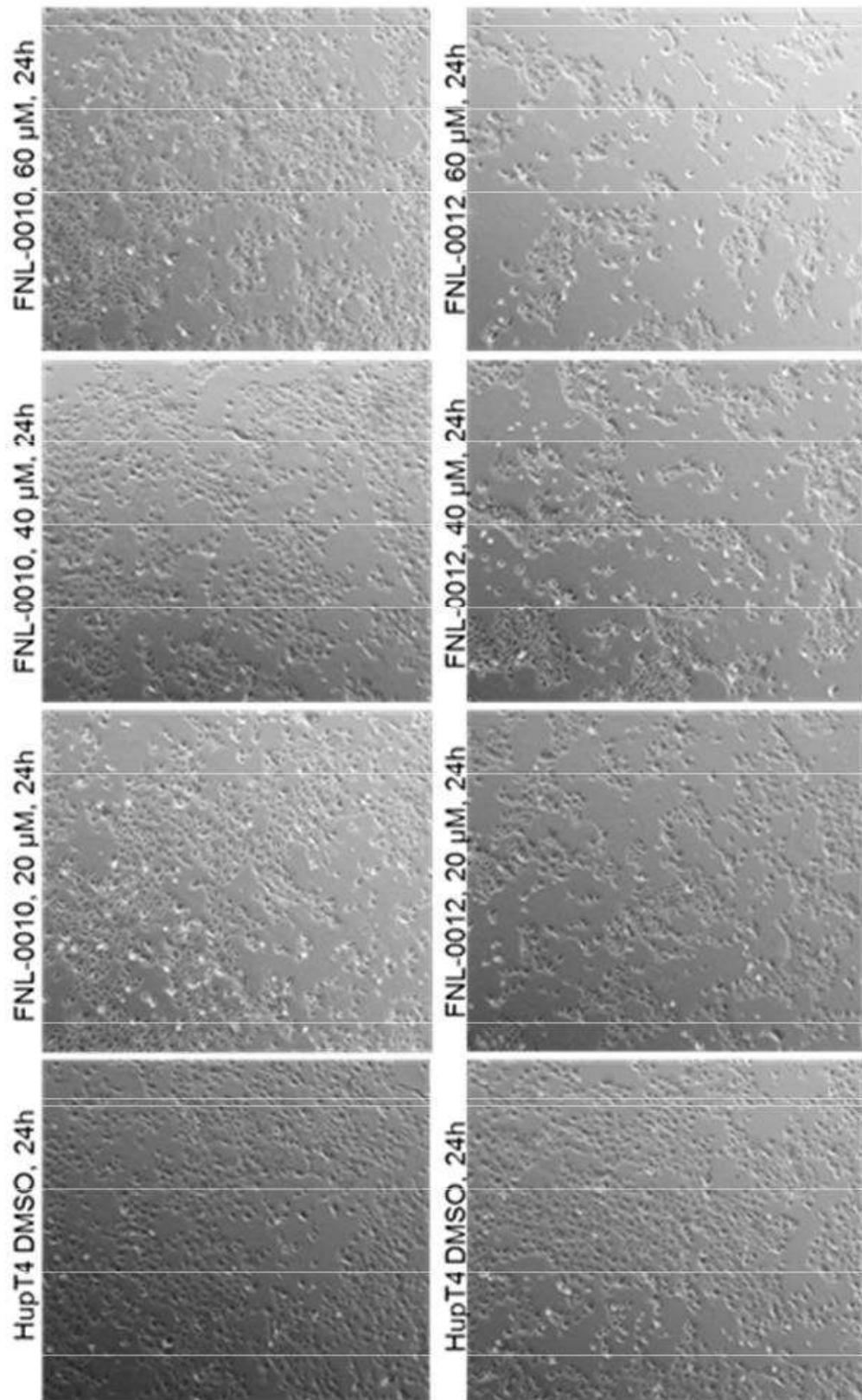
FIG. 8F

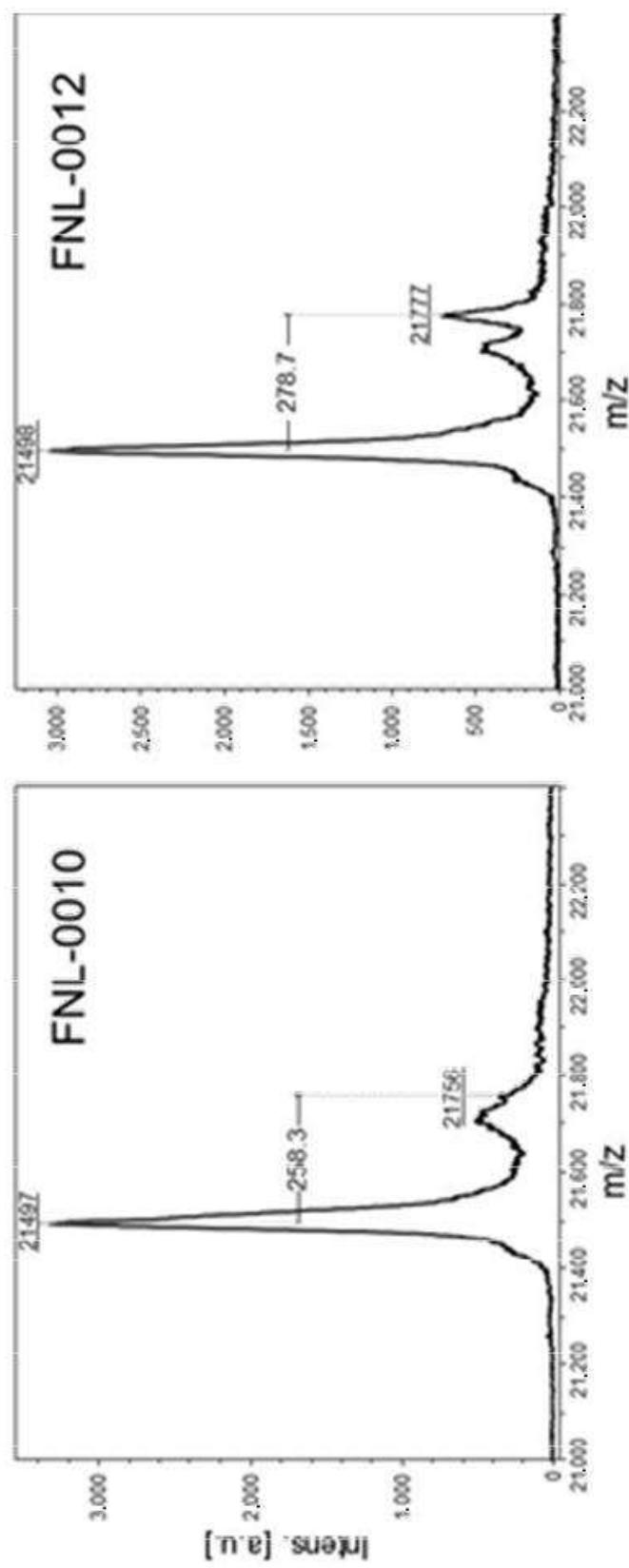
FIG. 9

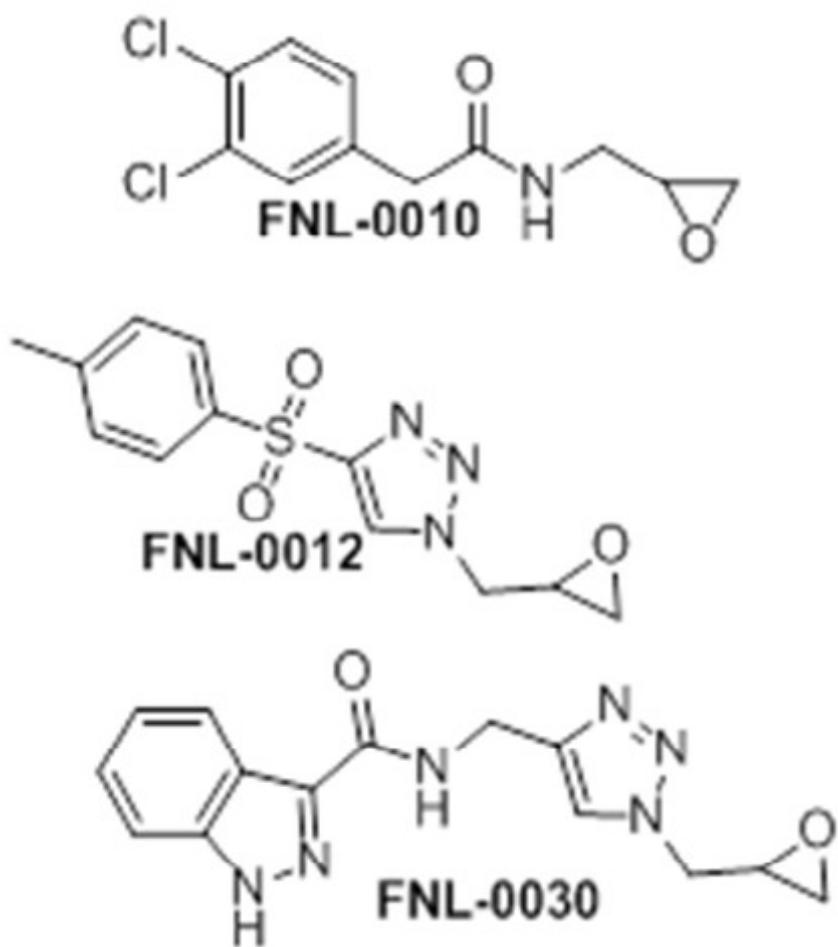
FIG. 10A

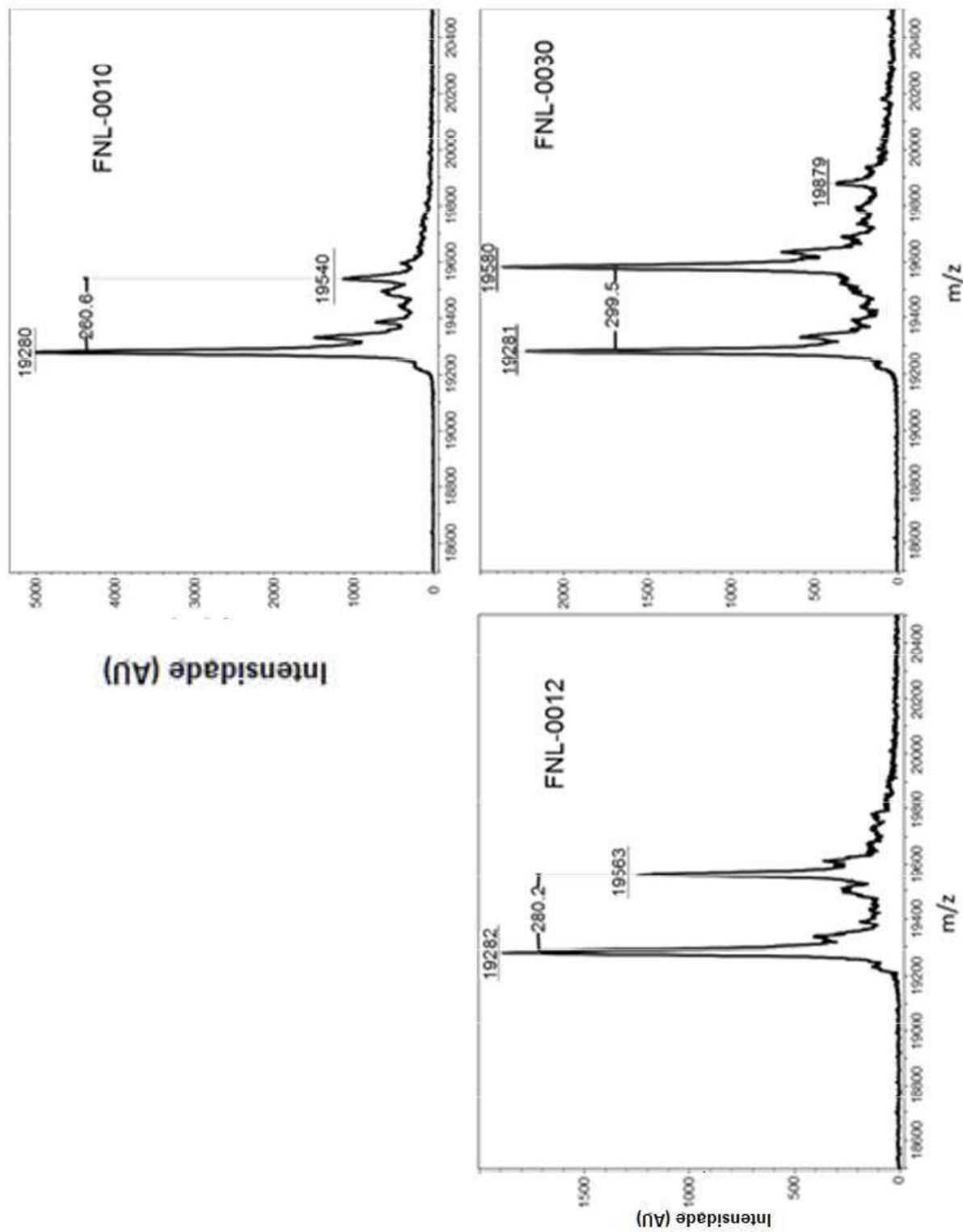
FIG. 10B

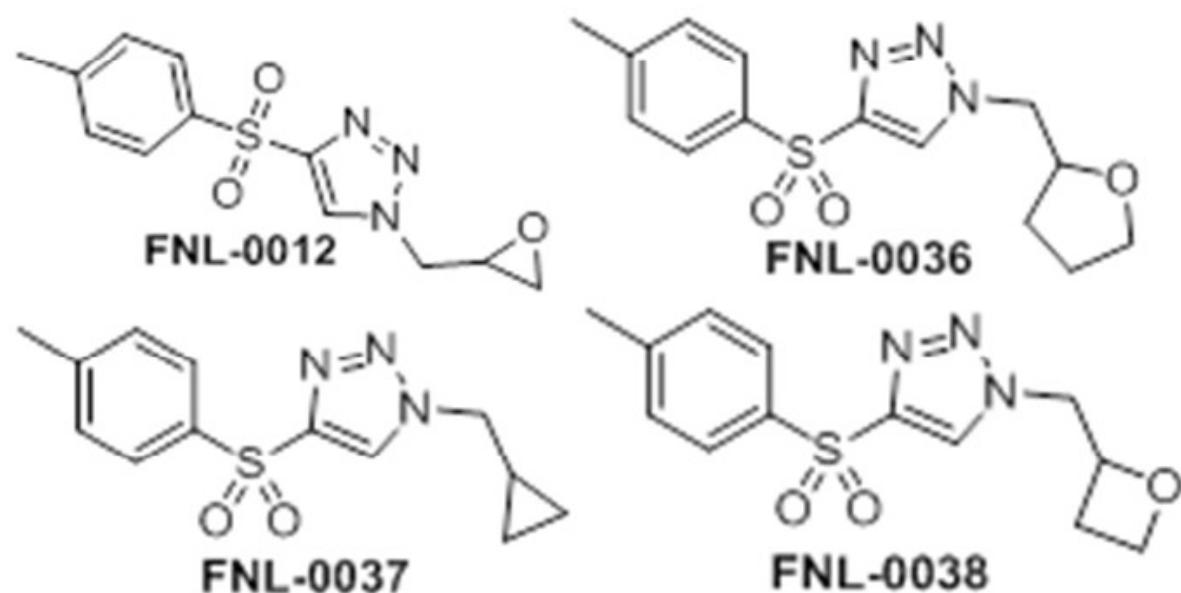
FIG. 11A

FIG. 11B

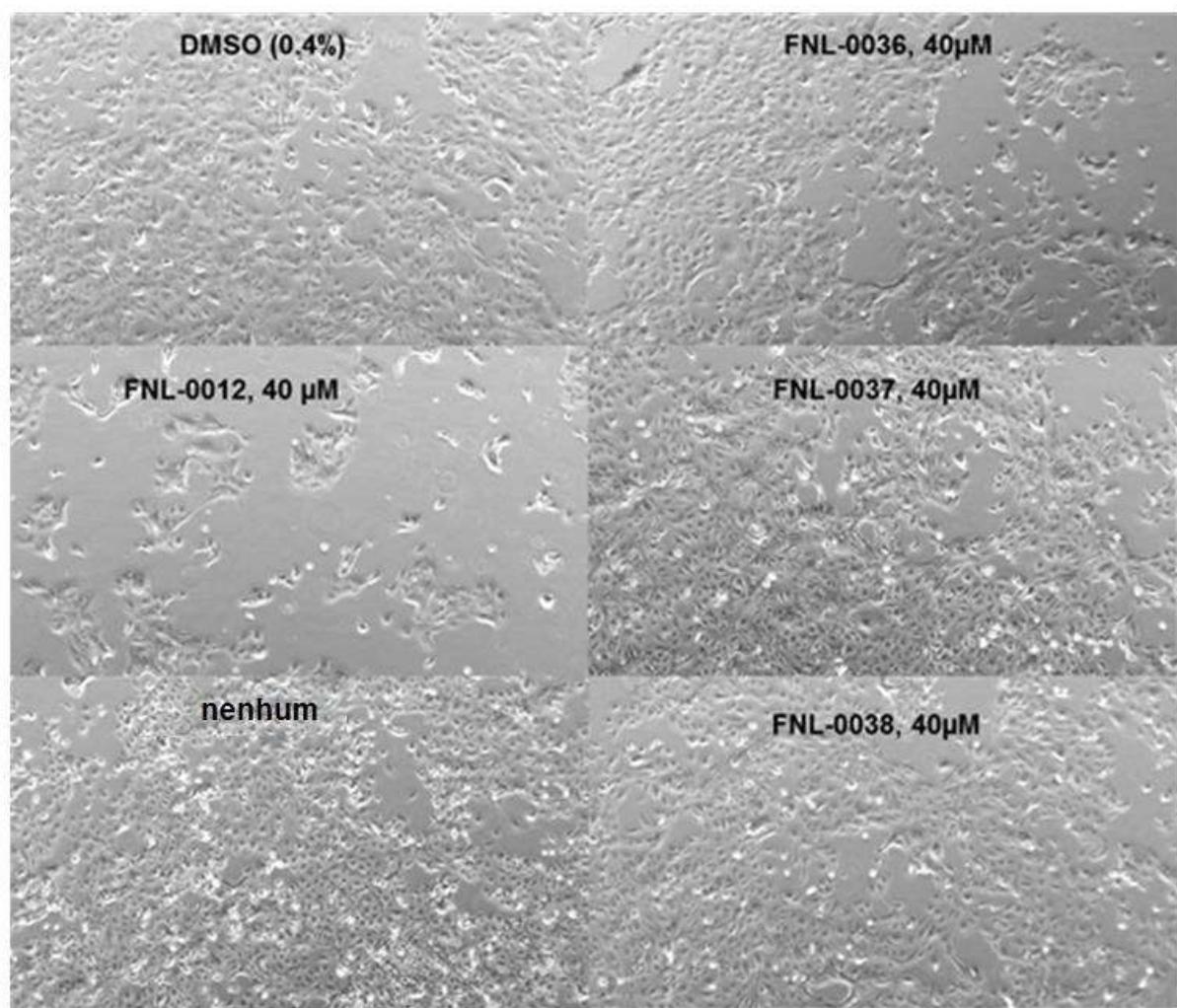


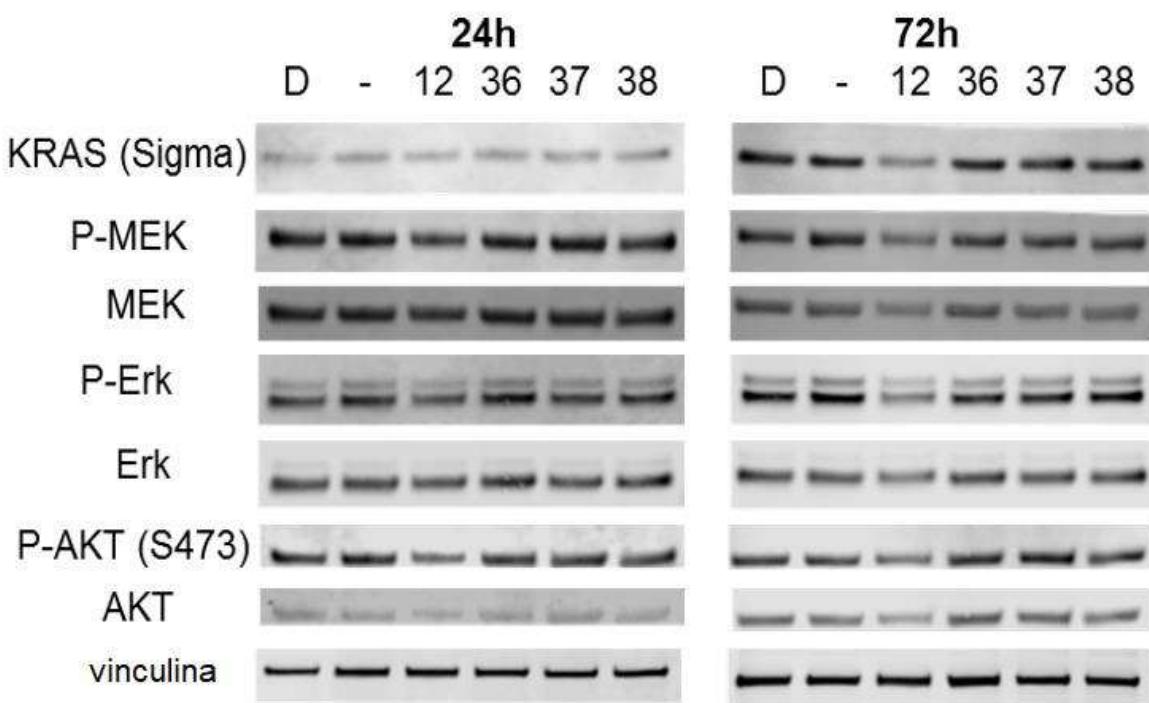
FIG. 11C

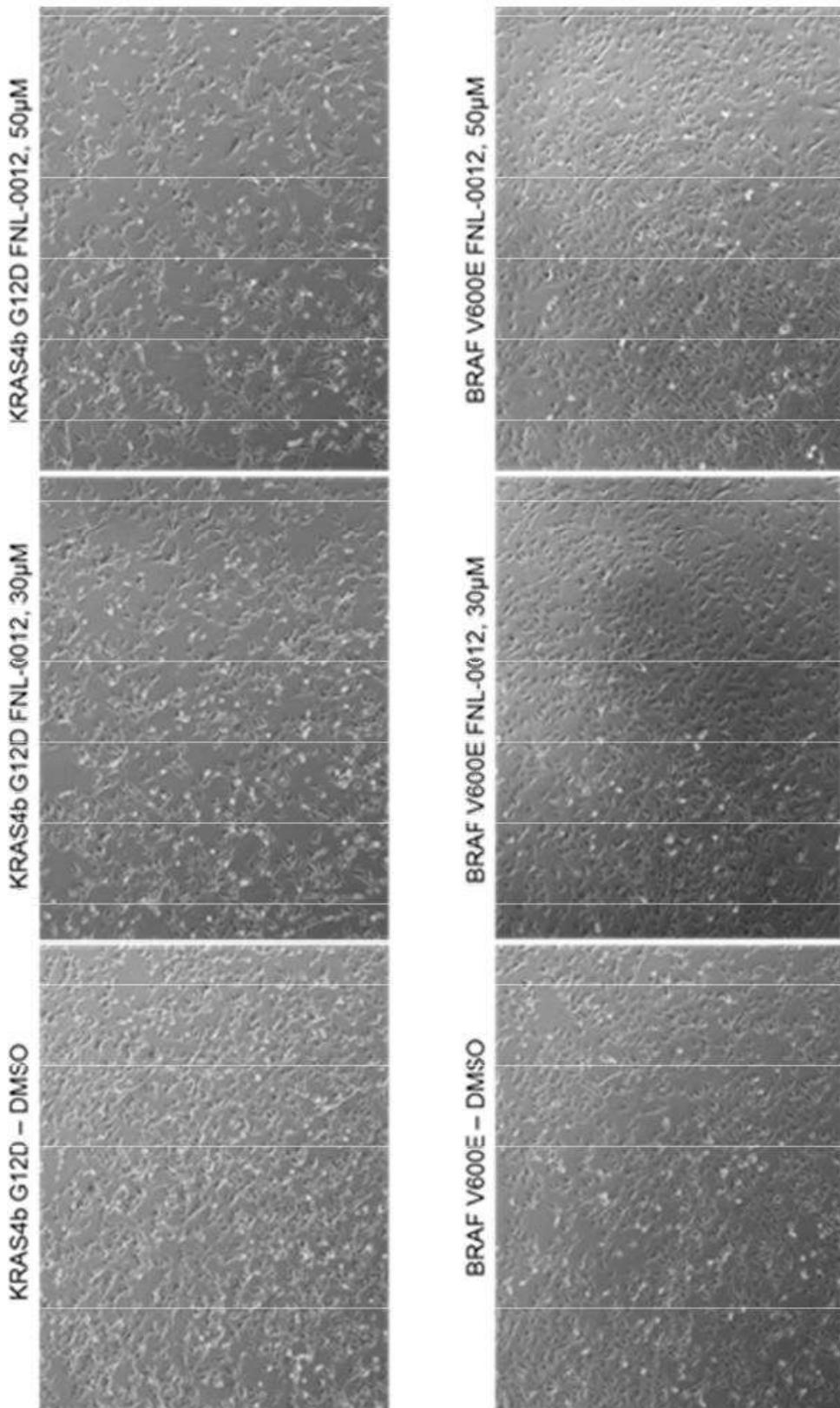
FIG. 12A

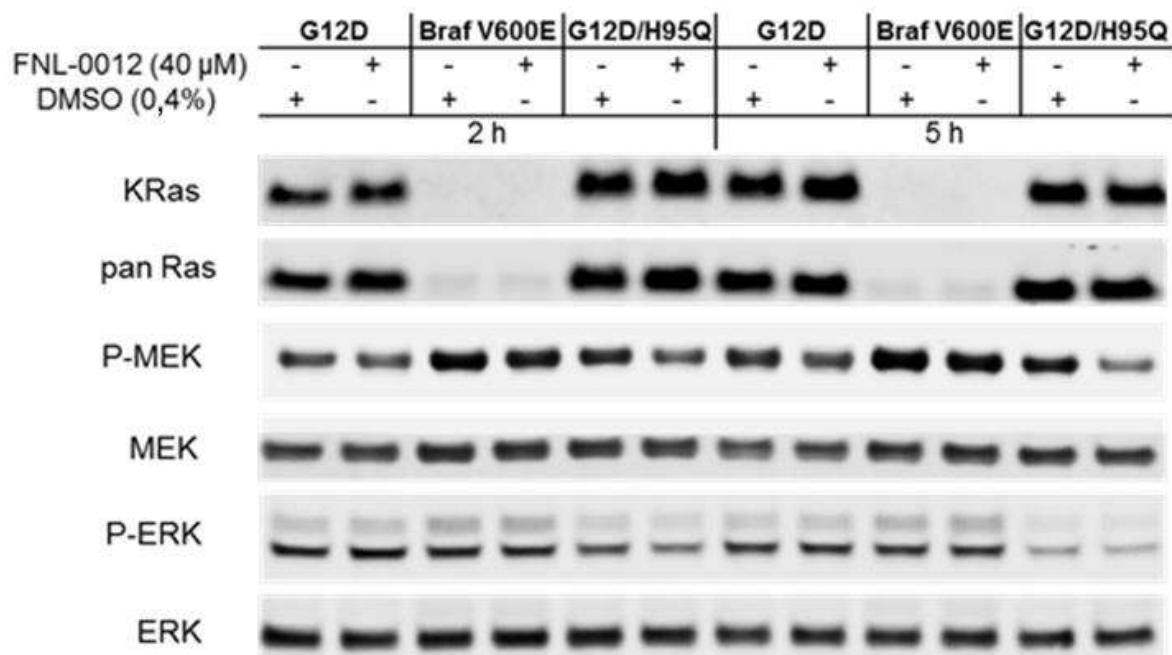
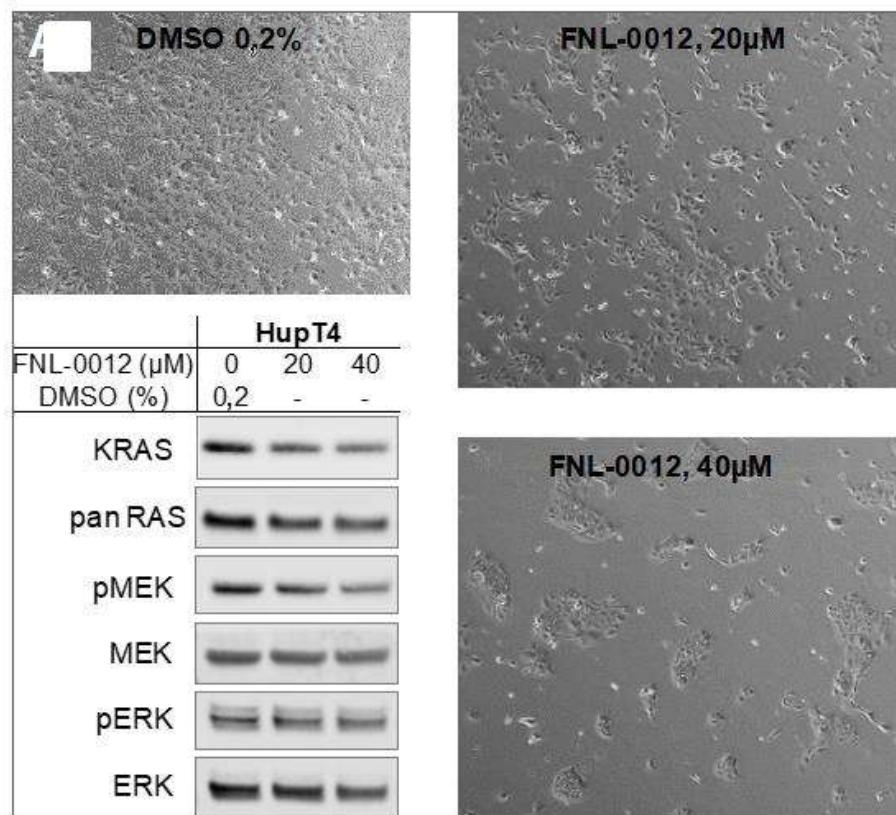
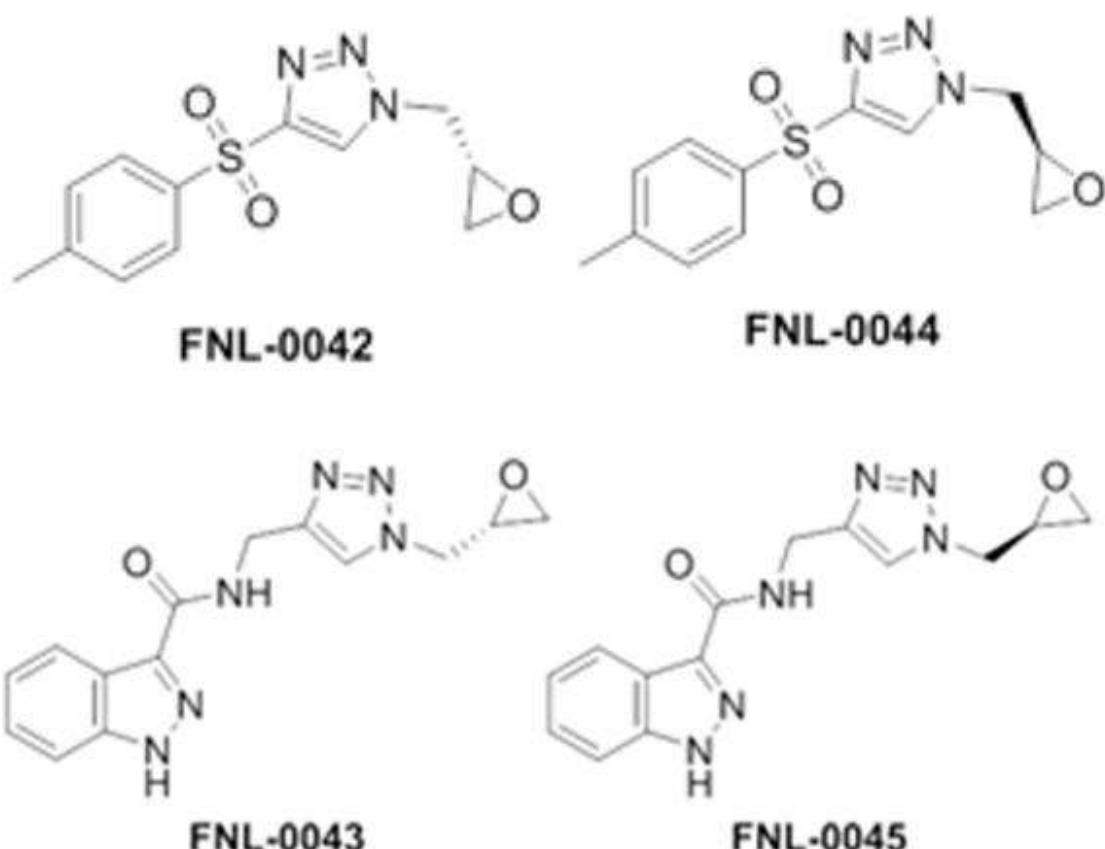
FIG. 12B**FIG. 13**

FIG. 14A**FIG. 14B**

% de marcação de
KRAS4b H95C
(MALDI-TOF MS)

Composto	4h	8h	24h
FNL0042 (S)	12	13	48
FNL0044 (R)	21	37	86
FNL0043 (S)	2	3	14
FNL0045 (R)	11	25	68

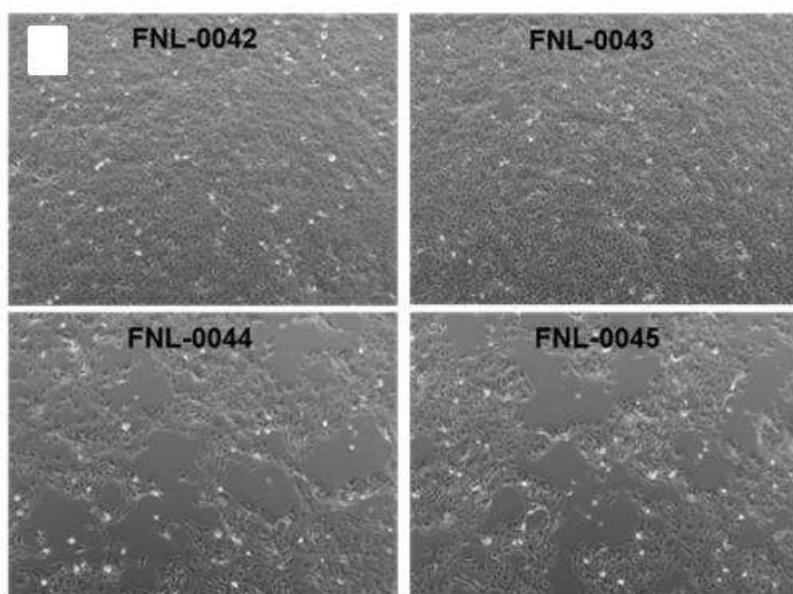
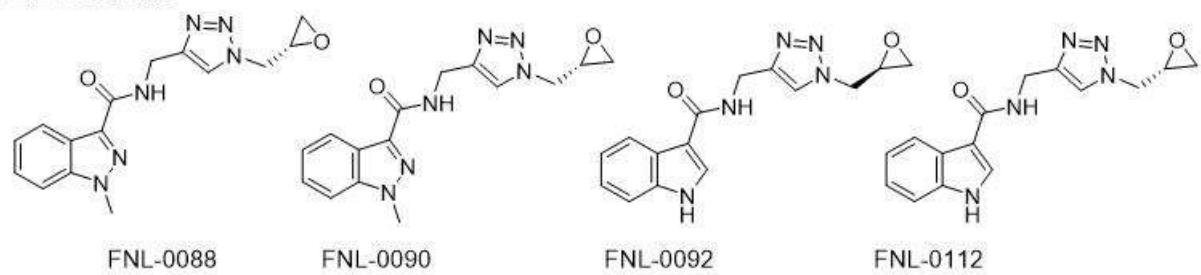
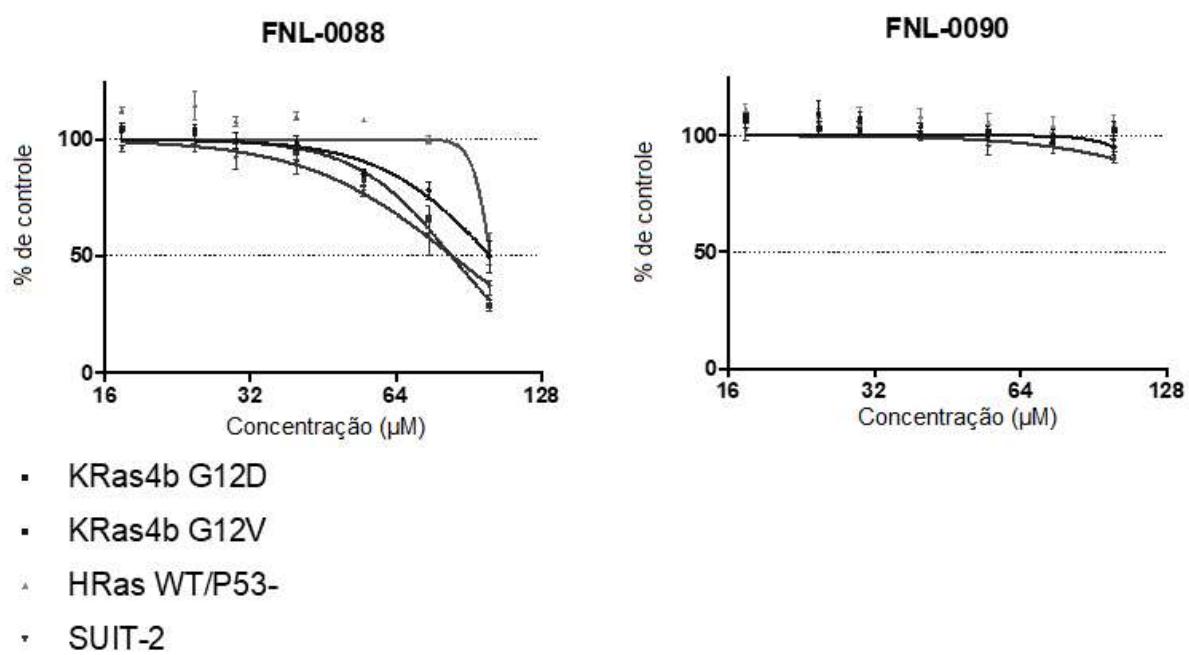
FIG. 14C**FIG. 15A**

FIG. 15B

RESUMO
“MODULADORES DE K-RAS”

São fornecidos no presente documento, *inter alia*, métodos e compostos para modular K-Ras e para tratar câncer.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de Sequencias.txt
- Data de Geração do Código: 02/12/2019
- Hora de Geração do Código: 17:05:24
- Código de Controle:
 - Campo 1: 1388B25D9E7F9981
 - Campo 2: 48DD50B0CF31EA83

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 048536-592001WO_ST25.txt
- Data de Geração do Código: 18/10/2019
- Hora de Geração do Código: 10:21:27
- Código de Controle:
 - Campo 1: AE7D31F69372EBC0
 - Campo 2: 466251E7A3100D2B