



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

(21) BR 112019015075-7 A2



(22) Data do Depósito: 09/01/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/03/2020

(54) Título: COMPOSTOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE SHP2 ALOSTÉRICOS

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 491/048; C07D 498/04; C07D 513/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/01/2017 US 62/449,530.

(71) Depositante(es): REVOLUTION MEDICINES, INC..

(72) Inventor(es): BRIAN R. BLANK; JENNIFER PITZEN; GANG WANG; WALTER S. WON; CHRISTOS TZITZILONIS; JIE JACK LI; ELENA S. KOLTUN; NAING AAY; ANDREAS BUCKL; KEVIN MELLEM; CHRISTOPHER SEMKO; ASH JOGALEKAR; GERT KISS; ADRIAN GILL.

(86) Pedido PCT: PCT US2018013023 de 09/01/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/136265 de 26/07/2018

(85) Data da Fase Nacional: 22/07/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se aos inibidores de SHP2 e seu uso no tratamento de doença. São também descritas composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE SHP2 ALOSTÉRICOS".

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório Norte Americano nº 62/449.530, depositado em 23 de Janeiro de 2017, os teores do qual são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Campo da Invenção

[002] A presente invenção refere-se aos inibidores de proteína tirosina fosfatase SHP2 úteis no tratamento de doenças ou distúrbios. Especialmente, esta invenção está envolvida com os compostos e composições que inibem SHP2, métodos de tratamento de doenças associadas com SHP2, e métodos de sintetização destes compostos.

Antecedentes da Invenção

[003] A proteína tirosina fosfatase-2 contendo o domínio SH2 (SHP2) é uma proteína tirosina fosfatase não receptora codificada pelo gene PTPN11 que contribui para múltiplas funções celulares incluindo proliferação, diferenciação, migração e manutenção do ciclo celular. SHP2 está envolvida na sinalização através da proteína cinase ativada por mitógeno Ras, das vias JAK-STAT ou fosfoinositol 3-cinase-AKT.

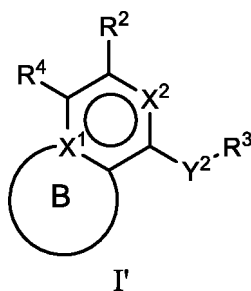
[004] SHP2 tem dois domínios de homologia Src 2 N-terminal (N-SH2 e C-SH2), um domínio catalítico (PTP), e uma cauda C-terminal. Os dois domínios de SH2 controlam a localização subcelular e regulação funcional de SHP2. A molécula existe em uma conformação inativa, autoinibida estabilizada por uma rede de ligação envolvendo resíduos tanto dos domínios de N-SH2 quanto PTP. A estimulação, por exemplo, por citocinas e fatores de crescimento induz à exposição do sítio catalítico resultando na ativação enzimática de SHP2.

[005] Mutações no gene PTPN11 e subsequentemente em SHP2 foram identificadas em diversas doenças humanas, tais como Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon. SHP2, portanto, representa um alvo altamente atrativo para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de várias doenças. Os compostos da presente invenção atendem a necessidade de moléculas pequenas que inibem a atividade de SHP2,

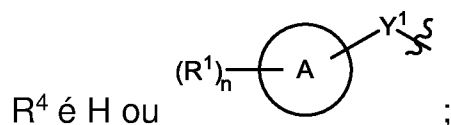
Sumário da Invenção

[006] A presente invenção refere-se aos compostos capazes de inibir a atividade de SHP2, A invenção também fornece um processo para a preparação de compostos descritos aqui, preparações farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos e composições no controle de doenças ou distúrbios associados com a atividade aberrante de SHP2,

[007] Um aspecto da invenção refere-se aos compostos de fórmula I':



e sais farmacêuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-

C₆ alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y¹ é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

X¹ é N ou C;

X² é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R² é -H, -OR^b, -NR⁵R⁶, -CN, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -NH₂, halogênio, -C(O)OR^b, -C₃-C₈cicloalquila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y² é -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, ou $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{NH}_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^b$, $-\text{CONHR}^b$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$, $-\text{NHCOOR}^b$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$,

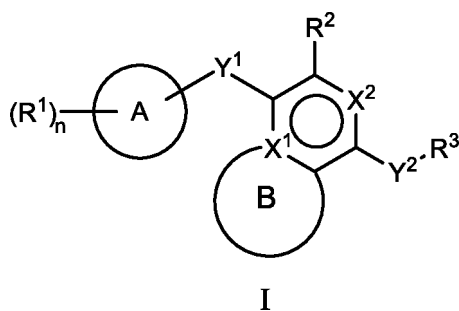
–D, –C₁–C₆alquila, –C₂–C₆alquenila, –C₄–C₈cicloalquenila, –C₂–C₆alquinila, –C₃–C₈cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, –OR⁷, –SR⁷, halogênio, –NR⁷R⁸, –NO₂, ou –CN;

R⁷ e R⁸ são independentemente, em cada ocorrência, –H, –D, –C₁–C₆ alquila, –C₂–C₆ alquenila, –C₄–C₈ cicloalquenila, –C₂–C₆ alquinila, –C₃–C₈ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, ou –CN;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[008] Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos de fórmula I:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:

A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –D, –C₁–C₆alquila, –C₂–C₆alquenila, –C₄–C₈cicloalquenila, –C₂–C₆alquinila, –C₃–C₈cicloalquila, –OH, halogênio, –NO₂, –CN, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, –C(O)R⁵, ou –CO₂R⁵, em

que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-\text{S}-$, uma ligação direta, $-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}-$, ou $-\text{S}(\text{O})-$;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{NH}_2$, halogênio, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^a_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ alquila, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^3 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-(CH_2)_n-R^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

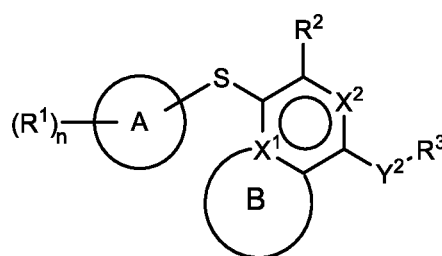
R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[009] Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos de fórmula II:



II

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:

A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-OH$, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, ou $-CO_2R^5$, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{NH}_2$, halogênio, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^a_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{NH}_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ alquila, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^3 é, em cada ocorrência, selecionado do grupo que consiste em $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, C_3-C_8 cicloalquila, ou $-(CH_2)_n-R^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

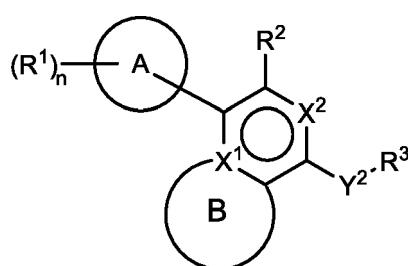
R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila,

cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0010] Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos de fórmula III:



III

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:

A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{--C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{--C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{--C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{--C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{--C}_8$ cicloalquila, $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, ou $-\text{CO}_2\text{R}^5$, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

X¹ é N ou C;

X² é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é -H, $-OR^b$, $-NR^5R^6$, $-CN$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C(O)OR^b$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$ ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila

contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^b$, $-\text{CONHR}^b$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$, $-\text{NHCOOR}^b$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

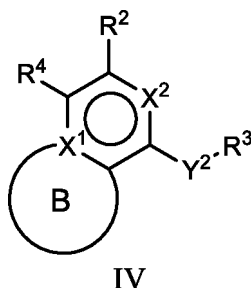
R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halogênio, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

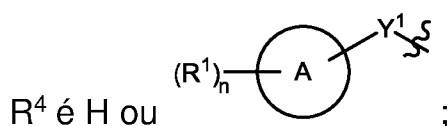
m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0011] Um aspecto da invenção refere-se aos compostos de fórmula IV:



e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, contanto que a

heteroarila não seja ou ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, -OR⁵, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ alquila, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^3 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-(CH_2)_n-R^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

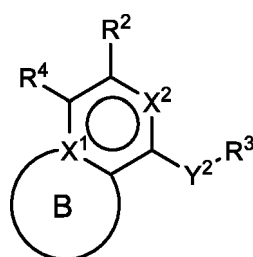
R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila,

cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

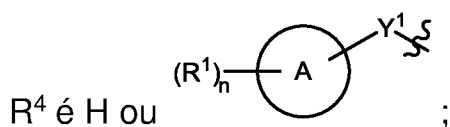
n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0012] Um aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula IV que são os compostos de fórmula IV-Q:



IV-Q

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:



R^1 é H ou

A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5

a 12 membros, contanto que a heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{OR}^5$, halogênio, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

Y^1 é $-\text{S}-$ ou uma ligação direta;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais

$-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, oxo, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou $-\text{NH}_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

Y^2 é $-\text{NR}^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazina opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$ ou $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0013] Outro aspecto da invenção refere-se aos métodos de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[0014] Outro aspecto da invenção refere-se aos métodos de inibição de SHP2, O método compreende administrar ao um indivíduo

em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[0015] Outro aspecto da invenção está direcionada às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos) e um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo farmaceuticamente aceitável pode também compreender um excipiente, diluente ou tensoativo. A composição farmacêutica pode ser eficaz para o tratamento de uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[0016] Outro aspecto da invenção refere-se aos métodos de tratamento de uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[0017] Outro aspecto da invenção refere-se aos métodos de inibição de SHP2 compreendendo administrar a um paciente em necessidade dos mesmos, uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[0018] Outro aspecto da invenção refere-se a um ou mais

compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2, Um aspecto da invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), e um veículo farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

[0019] Outro aspecto da invenção refere-se ao uso de um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2, Outro aspecto da invenção refere-se ao uso de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), e um veículo farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

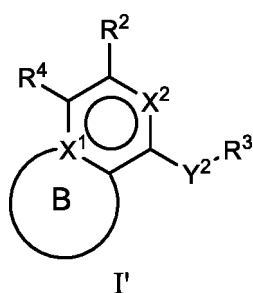
[0020] Outro aspecto da invenção refere-se a um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Outro aspecto da invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos

descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é usado para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

[0021] A presente invenção também fornece compostos e composições farmacêuticas que são úteis na inibição de SHP2,

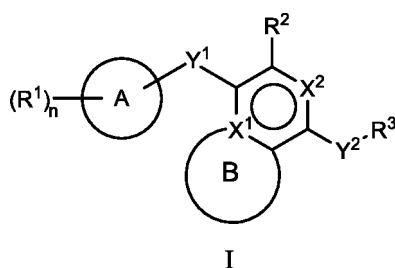
Descrição Detalhada da Invenção

[0022] Em um primeiro aspecto, os compostos de fórmula I' são descritos:



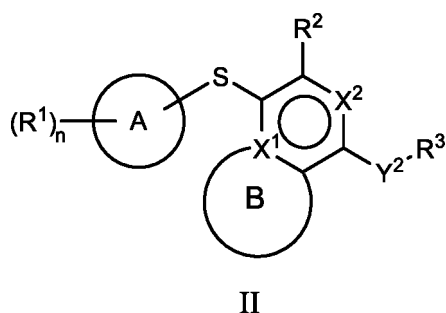
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que B, X¹, X², R², R³, R⁴, e Y² são como descritos acima.

[0023] Em outro aspecto, os compostos da fórmula I são descritos:



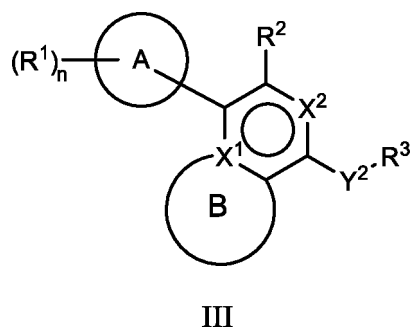
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que A, B, X¹, X², R¹, R², R³, Y¹, Y², e n são como descritos acima.

[0024] Em outro aspecto, os compostos da fórmula II são descritos:



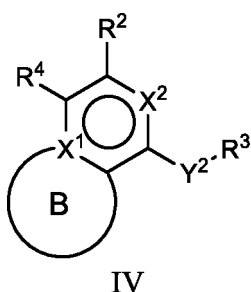
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que A, B, X¹, X², R¹, R², R³, Y², e n são como descritos acima.

[0025] Em outro aspecto, os compostos da fórmula III são descritos:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que A, B, X¹, X², R¹, R², R³, Y², e n são como descritos acima.

[0026] Em um primeiro aspecto, os compostos de fórmula IV são descritos:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que B, X¹, X², R², R³, R⁴, e Y² são como descritos acima.

[0027] Os detalhes da invenção são mencionados na descrição acompanhante abaixo. Embora os métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais ilustrativos são agora descritos. Outras características, objetivos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e das reivindicações. Na especificação e reivindicações anexas, as formas singulares também incluem o plural, a menos que o contexto claramente dite de outro modo. A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém versado na técnica à qual esta invenção pertence. Todas as patentes e publicações citadas nesta especificação são incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

Informação Geral

[0028] Os artigos 'um, uma (a)' e 'um, uma (an)' são usados nesta invenção e podem referir-se a um ou mais do que um (isto é, a pelo menos um) dos objetivos gramaticais do artigo. Por meio de exemplo, 'um elemento' pode significar um elemento ou mais do que um elemento.

[0029] O termo 'e/ou' é usado nesta invenção para possivelmente significar ou 'e' ou 'ou', a menos que indicado de outro modo.

[0030] Como usado aqui, 'opcional' ou 'opcionalmente,' pode significar que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não. Por exemplo, 'arila opcionalmente substituída' pode abranger tanto 'arila' quanto 'arila substituída' como definido aqui. Será entendido por aqueles ordinariamente versados na técnica, com respeito a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não se destinam a introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que são

estericamente impraticáveis, sinteticamente inviáveis, e/ou inerentemente instáveis.

[0031] O termo 'opcionalmente substituído' é entendido possivelmente significar que uma determinada porção química (por exemplo, um grupo alquila) pode (porém, não é requerida para) ser ligada a outros substituintes (por exemplo, heteroátomos). Por exemplo, um grupo alquila que é opcionalmente substituído pode ser uma cadeia alquila totalmente saturada (isto é, um hidrocarboneto puro). Alternativamente, o mesmo grupo alquila opcionalmente substituído pode ter substituintes diferentes de hidrogênio. Por exemplo, ele pode, em qualquer ponto ao longo da cadeia ser ligado a um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, ou qualquer outro substituinte descrito aqui. Desse modo, o termo 'opcionalmente substituído' pode significar que uma determinada porção química tem o potencial de conter outros grupos funcionais, porém não necessariamente ter quaisquer outros grupos funcionais.

[0032] O termo 'arila' pode referir-se aos grupos hidrocarboneto cíclicos, aromáticos que têm de 1 a 2 anéis aromáticos, incluindo grupos monocíclicos ou bicíclicos tais como fenila, bifenila ou naftila. Onde contendo dois anéis aromáticos (bicíclicos, etc.), os anéis aromáticos do grupo arila podem ser ligados em um ponto simples (por exemplo, bifenila), ou fundidos (por exemplo, naftila). O grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, por exemplo, 1 a 5 substituintes, em qualquer ponto de ligação. Substituintes exemplares incluem, porém não estão limitados a, -H, -halogênio, -O-C₁-C₆alquila, -C₁-C₆alquila, -OC₂-C₆alquenila, -OC₂-C₆alquinila, -C₂-C₆alquenila, -C₂-C₆alquinila, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alquila, -C(O)C₁-C₆alquila, -OC(O)OC₁-C₆alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆alquil), -N(C₁-C₆alquil)₂, -S(O)₂-C₁-C₆alquila, -S(O)NHC₁-C₆alquila, e -S(O)N(C₁-C₆alquil)₂. Os substituintes podem por si sós

ser opcionalmente substituídos.

[0033] A menos que de outro modo especialmente definido, 'heteroarila' pode significar um radical aromático monocíclico monovalente ou um radical aromático policíclico de 5 a 24 átomos de anel, contendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados de N, S, P, e O, os átomos de anel restantes sendo C. Heteroarila, como definida aqui, também pode significar um grupo heteroaromático bicíclico, em que o heteroátomo é selecionado de N, S, P, e O. O termo pode também incluir sistemas de múltiplos anéis condensados que têm pelo menos um tal anel aromático, cujos sistemas de múltiplos anéis condensados são também descritos abaixo. O termo pode também incluir sistemas de múltiplos anéis condensados (por exemplo, sistemas de anel compreendendo 2, 3 ou 4 anéis), em que um grupo heteroarila, como definido acima, pode ser condensado com um ou mais anéis selecionados de heteroarilas (para formar, por exemplo, uma naftiridinila tal como 1,8-naftiridinila), heterociclos, (para formar, por exemplo, uma 1, 2, 3, 4-tetra-hidronaftiridinila tal como 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-1,8-naftiridinila), carbociclos (para formar, por exemplo, 5,6,7, 8-tetra-hidroquinolila) e arilas (para formar, por exemplo, indazolila) para formar o sistema de múltiplos anéis condensados. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência. Deve-se entender que os anéis individuais do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados, em qualquer ordem relativa, uns aos outros. Deve-se também entender que o ponto de ligação de um sistema de múltiplos de anéis condensados (como definido acima para uma heteroarila) pode estar em qualquer posição do sistema de múltiplos anéis condensados incluindo uma porção heteroarila, heterociclo, arila ou carbociclo do sistema de múltiplos anéis

condensados e em qualquer átomo adequado do sistema de múltiplos anéis condensados incluindo um átomo de carbon e heteroátomo (por exemplo, um nitrogênio). O radical heteroaromático pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes descritos aqui. Exemplos incluem, porém não estão limitados à, furila, tienila, pirrolila, piridila, pirazolila, pirimidinila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, indolila, tiofen-2-ila, quinolila, benzopiranila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzimidazolila, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolila, triazinila, imidazo[1,2-b]pirazolila, furo[2,3-c]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[1,5-a]pirazinila, indazolila, 1-metil-1*H*-indazolila, pirrolo[2,3-c]piridinila, pirrolo[3,2-c]piridinila, pirazolo[3,4-c]piridinila, tieno[3,2-c]piridinila, tieno[2,3-c]piridinila, tieno[2,3-b]piridinila, benzotiazolila, indolila, indolinila, indolinonila, di-hidrobenzotiofenila, di-hidrobenzofuranila, benzofurano, cromanila, tiocromanila, tetra-hidroquinolinila, di-hidrobenzotiazina, di-hidrobenzoxanila, quinolinila, isoquinolinila, 1,6-naftiridinila, benzo[de]isoquinolinila, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinila, tieno[2,3-b]pirazinila, quinazolinila, tetrazolo[1,5-a]piridinila, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinila, isoindolila, isoindolin-1-ona, indolin-2-ona, pirrolo[2,3-b]piridinila, pirrolo[3,4-b]piridinila, pirrolo[3,2-b]piridinila, imidazo[5,4-b]piridinila, pirrolo[1,2-a]pirimidinila, tetra-hidro pirrolo[1,2-a]pirimidinila, 3,4-di-hidro-2*H*-1 λ^2 -pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazolila, furo[3,2-c]piridinila, furo[2,3-c]piridinila, 1*H*-pirido[3,4-b][1,4] tiazinila, 2-metilbenzo[d]oxazolila, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidila, 2,3-dihidrobenzofuranila, benzooxazolila, benzoisoxazolila, furo[2,3-b]piridinila, benzotiofenila, 1,5-naftiridinila, furo[3,2-b]piridinila, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinila, benzo [1,2,3]triazolila, 1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolila, imidazo[1,2-a]pirimidinila, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinila, benzo[c][1,2,5]tiadiazolila, quinoxalinila,

benzo[c][1,2,5]oxadiazolila, 1,3-di-hidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-di-hidro-2H-pirazolo [1,5-b][1,2]oxazinila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinila, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinila, tiazolo[5,4-d]tiazolila, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolila, tieno[2,3-b]pirrolila, 3H-indolila, benzo[d][1,3] dioxolila, pirazolo[1,5-a]piridinila, e derivados de qualquer um dos anteriores.

[0034] 'Alquila' pode referir-se a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. Grupos C₁-C₆alquila contêm de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de um grupo C₁-C₆alquila podem incluir, porém não estão limitados à, metila, etila, propila, butila, pentila, isopropila, isobutila, sec-butila e terc-butila, isopentila e neopentila.

[0035] O termo 'alquenila' pode significar um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla carbono — carbono e que pode ser linear ou ramificado tendo de cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Certos grupos alquenila pode ter de cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado pode significar que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila, ou propila são ligados a uma cadeia alquenila linear. Grupos alquenila exemplares podem incluir, porém não estão limitados à, etenila, propenila, n-butenila, e i-butenila. Um grupo C₂-C₆ alquenila é um grupo alquenila contendo entre 2 e 6 átomos de carbono.

[0036] O termo 'alquinila' pode significar um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado tendo de cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Certos grupos alquinila podem ter de cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado pode significar que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila, ou propila são ligados a uma cadeia alquinila linear. Grupos alquinila exemplares podem incluir, porém não estão limitados à, etinila, propinila, n-butinila, 2-butinila, 3-metilbutinila, e n-pentinila. Um grupo

C₂-C₆ alquinila é um grupo alquinila contendo entre 2 e 6 átomos de carbono.

[0037] O termo 'cicloalquila' pode significar anéis de carbono saturado monocíclico ou policíclico contendo de 3 a 18 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila podem incluir, sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptanila, ciclo-octanila, norboranila, norborenila, biciclo[2,2,2]octanila, ou biciclo[2,2,2]octenila. Uma C₃-C₈ cicloalquila é um grupo cicloalquila contendo entre 3 e 8 átomos de carbono. Um grupo cicloalquila pode ser fundido (por exemplo, decalina) ou em ponte (por exemplo, norbornano).

[0038] O termo 'cicloalquenila' pode significar anéis carbono insaturado, monocíclico, não aromático contendo de 4 a 18 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquenila podem incluir, sem limitação, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila, ciclo-octenila, e norborenila. Uma C₄-C₈ cicloalquenila é um grupo cicloalquenila contendo entre 4 e 8 átomos de carbono.

[0039] Em algumas modalidades, os termos 'heterociclila' ou 'heterocicloalquila' ou 'heterociclo' podem referir-se aos anéis monocíclicos ou policíclicos de 3 a 24 membros contendo carbono e heteroátomos selecionados de oxigênio, fósforo, nitrogênio, e enxofre e em que não existe nenhum π elétron deslocalizado (aromaticidade) compartilhado entre o carbono de anel ou heteroátomos. Anéis heterociclila podem incluir, porém não estão limitados à, oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, piranila, tiopiranila, tetra-hidropiranila, dioxalinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiomorfolinila S-óxido, tiomorfolinila S-dióxido, piperazinila, azepinila, oxepinila, diazepinila, tropanila, e homotropinila. Um anel heterociclila ou heterocicloalquila pode também ser fundido ou em ponte, por exemplo, pode ser um anel bicíclico.

[0040] Em algumas modalidades 'heterociclila' ou 'heterocicloalquila' ou 'heterociclo' pode ser um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado contendo de 3 a 24 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que de outro modo especificado, ser carbono ou nitrogênio ligado, em que um grupo $-\text{CH}_2-$ pode opcionalmente ser substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ ou um átomo de enxofre de anel pode ser oxidado para formar os S-óxidos. 'Heterociclila' pode ser um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado contendo de 5 ou 6 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que de outro modo especificado, ser carbono ou nitrogênio ligado, em que um grupo $-\text{CH}_2-$ pode opcionalmente ser substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ ou um átomo de enxofre de anel pode ser opcionalmente oxidado para formar S-óxido(s). Exemplos não limitantes e valores adequados do termo 'heterociclila' podem incluir tiazolidinila, pirrolidinila, pirrolidin-2-ona, pirrolinila, 2-pirrolidonila, 2,5-dioxopirrolidinila, 2-benzoxazolinonila, 1,1-dioxotetrahidrotienila, 2,4-dioxoimidazolidinila, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinila), 2-oxazolidinonila, 5,6-di-hidro uracilila, 1,3-benzodioxolila, 1,2,4-oxadiazolila, 2-azabicyclo[2,2,1]heptila, 4-tiazolidonila, morfolino, 2-oxotetra-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila, 2,3-di-hidrobenzofuranila, benztienila, tetra-hidropiranila, piperidila, 1-oxo-1,3-di-hidroisoindolila, piperazinila, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetra-hidropiranila, 1,3-dioxolanila, homopiperazinila, tienila, isoxazolila, imidazolila, pirrolila, tiadiazolila, isotiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-triazolila, piranila, indolila, pirimidila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, piridila, 4-piridonila, quinolila e 1-isoquinolonila.

[0041] Como usado aqui, o termo 'halo' ou 'halogênio' pode significar um grupo flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0042] O termo 'carbonila' pode referir-se a um grupo funcional compreendendo um átomo de carbono com ligação dupla a um átomo de oxigênio. Ele pode ser abreviado aqui como 'oxo,' como C(O), ou como C=O.

[0043] 'Espirociclo' ou 'espirocíclico' pode significar sistemas de anel bicíclico carbogênico com ambos os anéis conectados através um único átomo. O anel pode ser diferente em tamanho e natureza, ou idêntico em tamanho e natureza. Exemplos podem incluir, porém não estão limitados a, espiropentano, espiro-hexano, espiro-heptano, espiro-octano, espiro-nonano, ou espiro-decano. Um ou ambos os anéis em um espirociclo podem ser fundidos a outro anel carbocíclico, heterocíclico, aromático ou heteroaromático. Um ou mais dos átomos de carbono no espirociclo podem ser substituídos com um heteroátomo (por exemplo, O, N, S, ou P). Um C₅-C₁₂ espirociclo é um espirociclo contendo entre 5 e 12 átomos de carbono. Um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos com um heteroátomo.

[0044] O termo 'heterociclo espirocíclico,' 'espiro-heterociclila,' ou 'espiro-heterociclo' é entendido possivelmente significar um espirociclo, em que pelo menos um dos anéis é um heterociclo (por exemplo, pelo menos um dos anéis é furanila, morfolinila ou piperadinila). Um heterociclo espirocíclico pode conter entre 5 e 12 átomos, pelo menos um dos quais é um heteroátomo selecionado de N, O, S e P.

[0045] A invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos descritos e um veículo farmacêuticamente aceitável. Como usado aqui, 'veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável' pode incluir sem limitação qualquer adjuvante, veículo, excipiente, deslizante, agente adoçante, diluente, conservante, tintura/corante, realçador de sabor, tensoativo, agente umectante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotônico, solvente, tensoativo ou

emulsificante que foi aprovado pela United States Food and Drug Administration como sendo aceitável para o uso em humanos ou animais domésticos.

[0046] A invenção pode incluir sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui. 'Sais farmaceuticamente aceitáveis' representativos podem incluir, por exemplo, sais solúveis em água e insolúveis em água, tal como os sais de acetato, amsonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-dissulfonato), benzenossulfonato, benzonato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, butirato, cálcio, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, clavulariato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnésio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amônio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, 1,1-meteno-bis-2-hidróxi-3-naftoato, einbonato, pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenossulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, e valerato.

[0047] 'Sal farmaceuticamente aceitável' também inclui tanto sais de adição de ácido quanto de base. 'Sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável' pode referir-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis, e que podem ser formados com ácidos inorgânicos tais como, porém não estão limitados a, ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido enxofreico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácido orgânicos tais como, porém não limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido

adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinnâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glico-heptônico, ácido glucônico, ácido glucurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido laúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido undecilênico e similares.

[0048] 'Sal de adição de base farmaceuticamente aceitável' pode referir-se àqueles sais que mantêm a eficácia e propriedades biológicas dos ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de bases inorgânicas podem incluir, porém não estão limitados aos, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Por exemplo, sais inorgânicos podem incluir, porém não estão limitados aos, sais de amônio, sódio, potássio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas podem incluir, porém não estão limitados a, sais de aminas

primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de permuta de íon básicas, tais como resinas de amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, diethanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glicosamina, metilglicosamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina e similares.

[0049] O termo 'tautômeros' pode referir-se a um grupo de compostos que têm o mesmo número e tipo de átomos, porém diferem na conectividade de ligação e estão em equilíbrio um com o outro. Um 'tautômero' é um membro simples deste grupo de compostos. Tipicamente um tautômero simples é desenhado, porém pode ser entendido que esta estrutura simples pode representar todos os possíveis tautômeros que podem existir. Exemplos incluem tautomerismo de enol-cetona. Quando uma cetona é desenhada, pode-se entender que tanto as formas de enol quanto cetona são parte da invenção.

[0050] Por exemplo, os compostos da presente invenção podem existir em forma tautomérica. Em algumas modalidades de Fórmula I, II, III, ou IV, R^2 pode ser -OH e tautômeros dos compostos podem existir em equilíbrio:



[0051] A invenção pode incluir profármacos dos compostos descritos aqui. O termo 'profármaco,' como usado nesta invenção,

pode significar um composto que é conversível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise) em um composto descrito. Além disso, como usado aqui, um profármaco pode ser um fármaco que é inativo no corpo, porém pode ser transformado no corpo tipicamente durante a absorção ou após absorção do trato gastrointestinal no composto ativo. A conversão do profármaco no composto ativo no corpo pode ser feita química ou biologicamente (isto é, usando uma enzima).

[0052] A invenção pode incluir solvatos dos compostos descritos aqui. O termo 'solvato' pode referir-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto e solvente. Tais solventes para o propósito da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de suitable solvents podem incluir, porém não estão limitados a, água, MeOH, EtOH e AcOH. Solvatos em que água é a molécula de solvente são tipicamente referidos como hidratos. Hidratos podem incluir composições contendo quantidades estequiométricas de água, bem como composições contendo quantidades variáveis de água.

[0053] A invenção pode incluir isômeros dos compostos descritos aqui. O termo 'isômero' pode referir-se aos compostos que têm a mesma composição e peso molecular, porém diferem em propriedades físicas e/ou químicas. A diferença estrutural pode estar na constituição (isômeros geométricos) ou na capacidade de girar o plano de luz polarizada (estereoisômeros). Com respeito aos estereoisômeros, os compostos da presente invenção podem ter um ou mais átomos de carbono assimétrico e podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros individuais ou diastereômeros.

[0054] A invenção pode incluir estereoisômeros dos compostos descritos aqui. O termo 'estereoisômeros' pode referir-se ao grupo de compostos que tem o mesmo número e tipo de átomos e compartilha a

mesma conectividade de ligação entre aqueles átomos, porém difere na estrutura tridimensional. O termo 'estereoisômero' pode referir-se a qualquer membro deste grupo de compostos. Por exemplo, um estereoisômero pode ser um enantiômero ou um diastereômero.

[0055] Além disso, a presente invenção pode abranger todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se um composto da presente invenção incorporar uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto as formas *cis* quanto *trans*, bem como misturas, serão abrangidos dentro do escopo da invenção. Se o composto contiver uma ligação dupla, o substituinte poderá estar na configuração E ou Z. Se o composto contiver uma cicloalquila dissubstituída, o substituinte de cicloalquila poderá ter uma configuração *cis* ou *trans*.

[0056] O termo 'enantiômeros' pode referir-se a um par de estereoisômeros que são imagens refletidas não sobreponíveis uma da outra. O termo 'enantiômero' pode referir-se a um membro simples deste par de estereoisômeros. O termo 'racêmico' pode referir-se a uma mistura 1:1 de um par de enantiômeros. A invenção pode incluir enantiômeros dos compostos descritos aqui. Cada composto aqui descrito inclui todos os enantiômeros que se conformam à estrutura geral do composto. Os compostos podem estar em uma forma racêmica ou enantiomericamente pura, ou qualquer outra forma em termos de estereoquímica. Em algumas modalidades, os compostos podem ser o enantiômero (*S*). Em outras modalidades, os compostos podem ser o enantiômero (*R*). Ainda em outras modalidades, os compostos podem ser os enantiômeros (+) ou (-).

[0057] Em algumas modalidades, os compostos e composições da invenção podem ser enriquecidos para fornecer predominantemente um enantiômero de um composto descrito aqui. Uma mistura enantiomericamente enriquecida pode compreender, por exemplo, pelo menos 60 por cento em mol de um enantiômero, ou mais

preferivelmente pelo menos 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 ou ainda 100 por cento em mol. Em algumas modalidades, o composto descrito aqui enriquecido em um enantiômero pode ser substancialmente livre do outro enantiômero, em que substancialmente livre pode significar que a substância em questão compõe menos do que 10%, ou menos do que 5%, ou menos do que 4%, ou menos do que 3%, ou menos do que 2%, ou menos do que 1% em comparação com a quantidade do outro enantiômero, por exemplo, na composição ou mistura de composto. Por exemplo, se uma composição ou mistura de composto contiver 98 gramas de um primeiro enantiômero e 2 gramas de um segundo enantiômero, ela seria referida conter 98 por cento em mol do primeiro enantiômero e apenas 2 por cento em mol do segundo enantiômero.

[0058] O termo 'diastereômeros' pode referir-se ao grupo de estereoisômeros que não pode tornar-se sobreponível por rotação em torno das ligações simples. Por exemplo, ligações duplas *cis* e *trans*, substituição endo e exo em sistemas de anel bicíclico, e compostos contendo múltiplos centros estereogênicos com diferentes configurações relativas podem ser considerados ser diastereômeros. O termo 'diastereômero' pode referir-se a qualquer membro deste grupo de compostos. Em alguns exemplos apresentados, a rota sintética pode produzir um único diastereômero ou uma mistura de diastereômeros. A invenção pode incluir diastereômeros dos compostos descritos aqui.

[0059] Em algumas modalidades, os compostos e composições da invenção podem ser enriquecidos para fornecer predominantemente um diastereômeros de um composto descrito aqui. Uma mistura diastereomericamente enriquecida pode compreender, por exemplo, pelo menos 60 por cento em mol de um diastereômero, ou mais preferivelmente pelo menos 75, 99, 95, 96, 97, 98, 99, ou ainda 100 por cento em mol.

[0060] Os compostos descritos aqui também incluem todos os compostos isotopicamente rotulados farmacêuticamente aceitáveis. Um composto 'isotopicamente' ou 'radiorrotulado' pode ser um composto onde um ou mais átomos são trocados ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Por exemplo, em algumas modalidades, nos compostos descritos aqui, átomos de hidrogênio são trocados ou substituídos por um ou mais de deutério ou trício. Certos compostos isotopicamente rotulados desta invenção, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, podem ser úteis em estudos de distribuição de tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos, trício, isto é, ^3H , e carbono 14, isto é, ^{14}C , podem ser particularmente úteis para esse propósito em vista de sua facilidade de incorporação e meios prontos de detecção. Substituição com isótopos mais pesados tais como, deutério, isto é, ^2H , pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, conseqüentemente, pode ser preferido em algumas circunstâncias. Isótopos adequados que podem ser incorporados em compostos descritos aqui incluem, porém não estão limitados a ^2H (também descrito como D para deutério), ^3H (também descrito como T para trício), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , e ^{131}I . A substituição com isótopos de emissão de pósitron, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET).

[0061] Uma 'quantidade eficaz' quando usada em conexão com um composto pode ser uma quantidade eficaz para o tratamento ou prevenção de uma doença em um indivíduo como descrito aqui.

[0062] O termo 'veículo', como usado nesta invenção, pode

abranger carradores, excipientes e diluentes e pode significar um material, composição ou veículo, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulação, envolvido na condução ou transporte de um agente farmacêutico de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão, ou porção do corpo de um indivíduo.

[0063] O termo 'tratamento' com respeito a um indivíduo, pode referir-se à melhora de pelo menos um sintoma do distúrbio do indivíduo. Tratamento pode incluir cura, melhora, ou pelo menos, parcialmente, alívio do distúrbio.

[0064] O termo 'prevenir' ou 'prevenindo' com respeito a um indivíduo pode referir-se à prevenção de uma doença ou distúrbio de afligir o indivíduo. A prevenção pode incluir tratamento profilático. Por exemplo, prevenção pode incluir a administração ao indivíduo de um ou mais compostos descritos aqui antes de um indivíduo ser afligido com uma doença e a administração evitará que o indivíduo seja afligido com a doença.

[0065] O termo 'distúrbio' é usado nesta invenção e pode ser usado alternadamente com, os termos doença, condição ou enfermidade, a menos que de outro modo indicado.

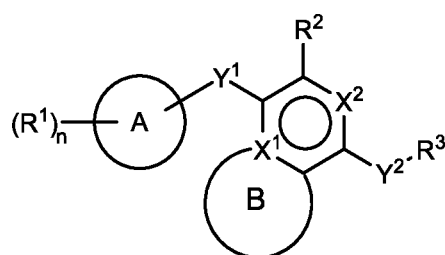
[0066] O termo 'administrar', 'administrando' ou 'administração' como usado nesta invenção refere-se a administrar diretamente um ou mais compostos descritos ou um sal farmacêuticamente aceitável de um ou mais compostos descritos ou uma composição compreendendo um ou mais compostos descritos a um indivíduo, ou administrar um derivado de profármaco ou análogo de um ou mais compostos descritos ou sais farmacêuticamente aceitáveis de um ou mais compostos descritos ou composições ao indivíduo, que pode formar uma quantidade equivalente do composto ativo dentro do corpo do indivíduo.

[0067] Um 'paciente' ou 'indivíduo' pode ser um mamífero, por exemplo, um humano, camundongo, rato, cobaia, cachorro, gato, cavalo, vaca, porco ou primata não humano, tal como um macaco, chimpanzé, babuíno ou reso.

Compostos da invenção

[0068] Os compostos da invenção incluem compostos de fórmula I' I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros de qualquer um dos anteriores.

[0069] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I, o composto é da fórmula I-A:



I-A

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

A é arila;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-S-$, uma ligação direta, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$, ou $-S(O)-$;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é $-H$, $-OR^b$, $-NR^5R^6$, $-CN$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C(O)OR^b$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são

ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ alquila, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^3 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-(CH_2)_n-R^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

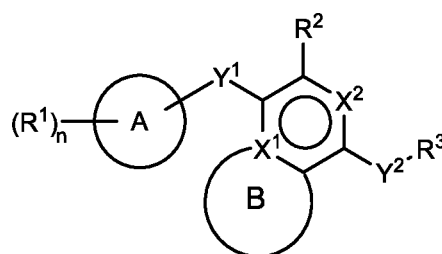
R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou

policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

[0070] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0071] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I, o composto é da fórmula I-B:



I-B

e sais farmacêuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

A é heteroarila;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, ou $-\text{CO}_2\text{R}^5$, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-\text{S}-$, uma ligação direta, $-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}-$, ou $-\text{S}(\text{O})-$;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é -H, $-OR^b$, $-NR^5R^6$, -CN, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C(O)OR^b$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-NO_2$, oxo, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, $-C_1-$

C₆alquila, -C₃-C₈cicloalquila, -C₂-C₆alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila, heteroarila, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R³ é -H, -C₁-C₆alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -C₃-C₈cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R³ pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

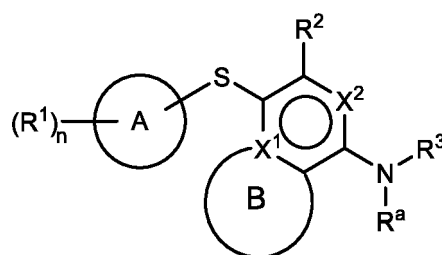
R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

R⁷ e R⁸ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

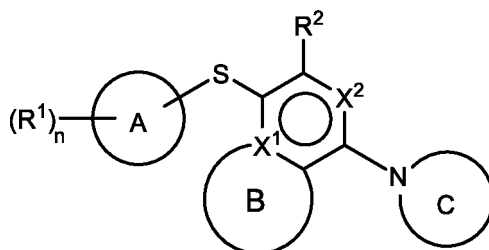
[0072] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-A:



II-A

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômero do mesmo.

[0073] Em uma ou mais modalidades dos compostos da fórmula II-A, o composto é da fórmula II-A1:

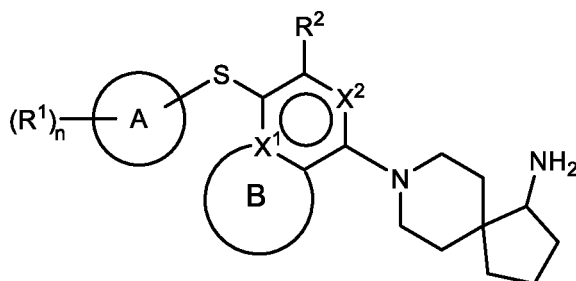


II-A1

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

[0074] C forma um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$,

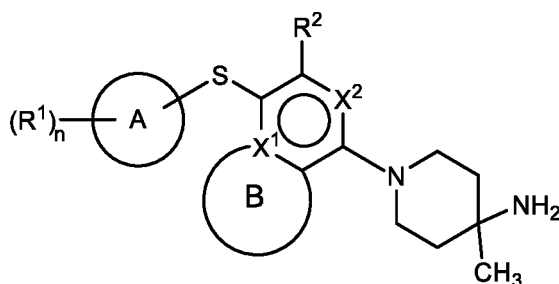
[0075] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-A, o composto é da fórmula II-A2:



II-A2

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

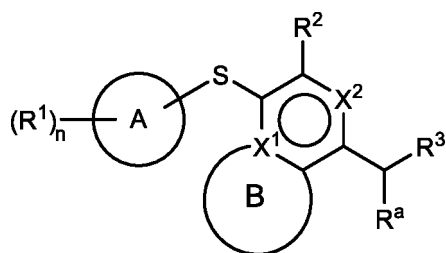
[0076] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-A, o composto é da fórmula II-A3:



II-A3

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0077] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-B:

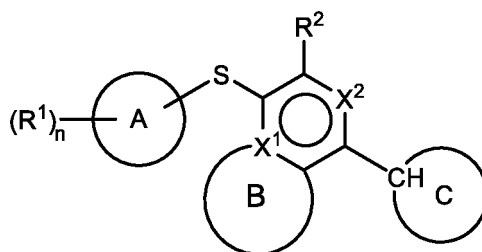


II-B

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos,

solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0078] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é da fórmula II-B1:

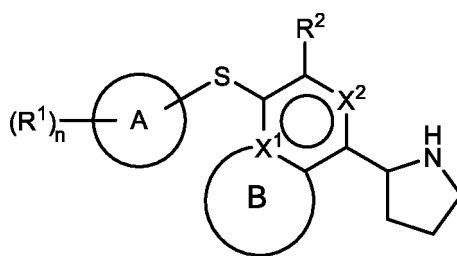


II-B1

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

[0079] C forma um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros junto com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$,

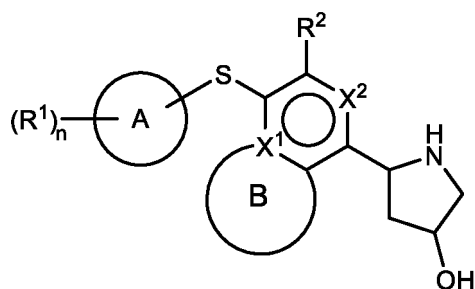
[0080] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é da fórmula II-B2:



II-B2

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

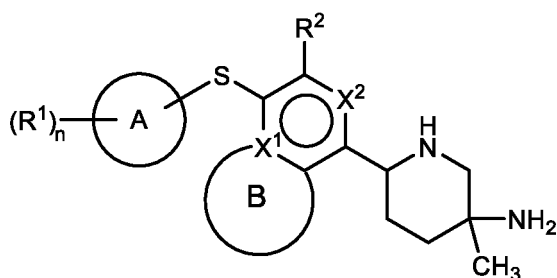
[0081] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é da fórmula II-B3:



II-B3

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

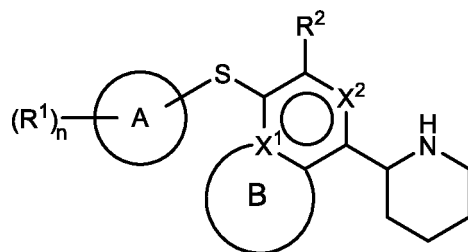
[0082] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é da fórmula II-B4:



II-B4

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0083] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é da fórmula II-B5:

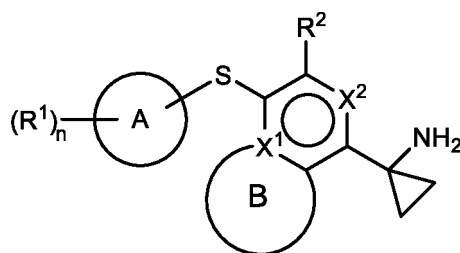


II-B5

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0084] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula

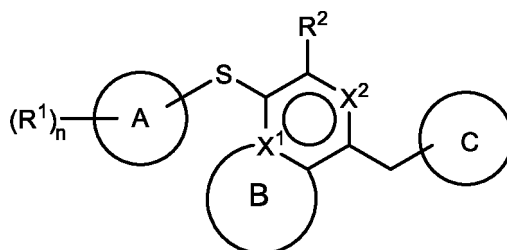
II-B, o composto é da fórmula II-B6:



II-B6

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0085] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-C:

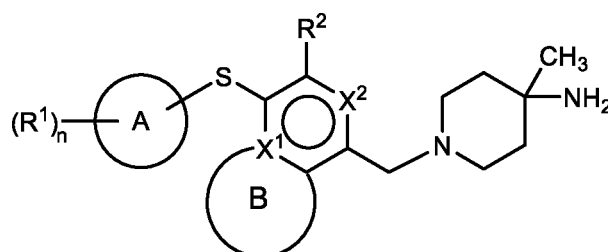


II-C

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

[0086] C forma um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$,

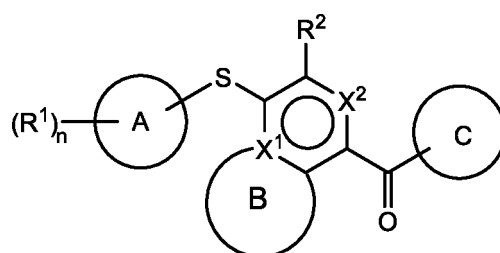
[0087] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-C, o composto é da fórmula II-C1:



II-C1

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0088] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-D:

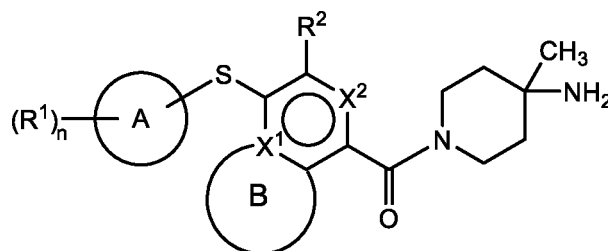


II-D

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:

[0089] C forma um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$,

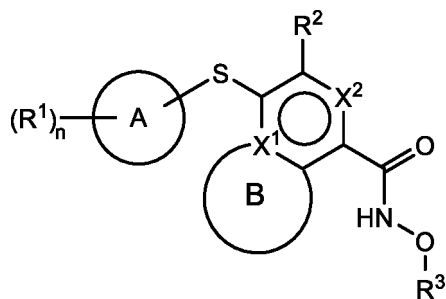
[0090] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-D, o composto é da fórmula II-D1:



II-D1

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

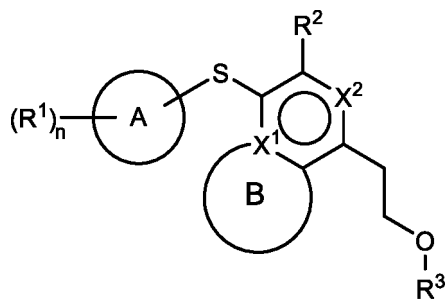
[0091] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-E:



II-E

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

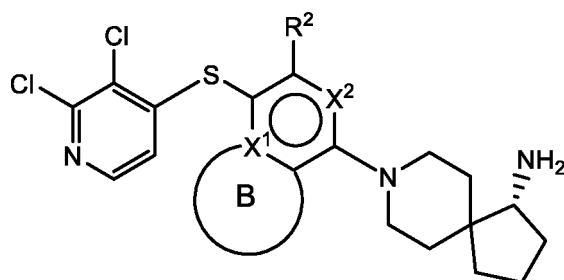
[0092] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-F:



II-F

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

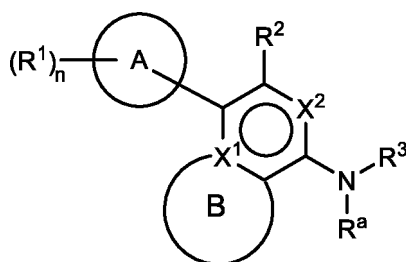
[0093] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é da fórmula II-G:



II-G

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que R^2 é uma arila ou heteroarila.

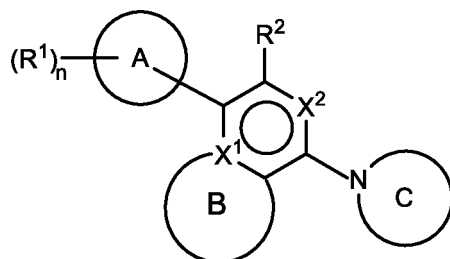
[0094] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III, o composto é da fórmula III-A:



III-A

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0095] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-A, o composto é da fórmula III-A1:

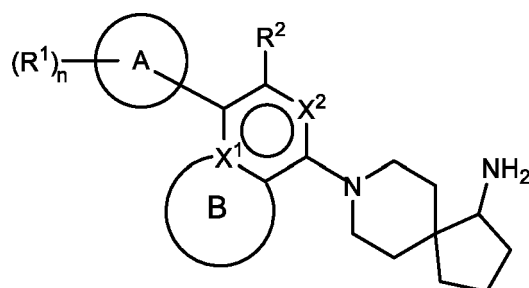


III-A1

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que

C forma um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-$ C_6 alquila, $-OH$, ou $-NH_2$,

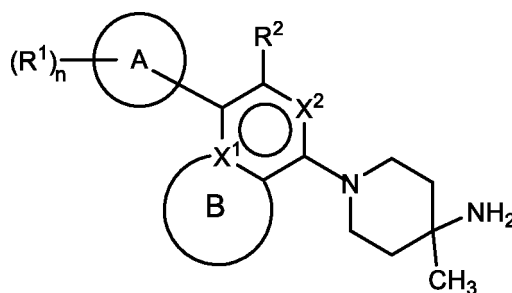
[0096] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-A, o composto é da fórmula III-A2:



III-A2

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

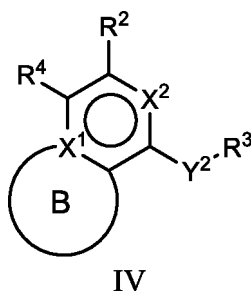
[0097] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-A, o composto é da fórmula III-A3:



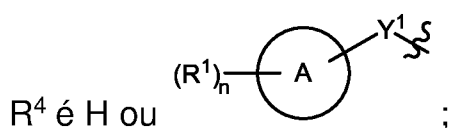
III-A3

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo.

[0098] Em algumas modalidades, os compostos da invenção são compostos de fórmula IV:



e sais farmacêuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, contanto que a

heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, -OR⁵, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma

heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou

heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halogênio, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

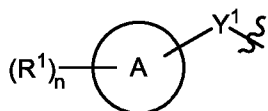
R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[0099] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R⁴ é H.

[00100] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R⁴ é



. Em certas tais modalidades, Y¹ é –S– ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, Y¹ é –S–. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, Y¹ é uma ligação direta.

[00101] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV, Y² é –(CR^a₂)_m–. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV, Y² é –NR^a–.

[00102] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00103] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00104] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –OR⁵, halogênio, –C₁–C₆alquila, –CN, ou –NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R¹ é

independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00105] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00106] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^2 é $-NH_2$.

[00107] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^a é $-H$.

[00108] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00109] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00110] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico

de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00111] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00112] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo

de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00113] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, X^1 é N e X^2 é CH.

[00114] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00115] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, o anel heterociclila é ligado em ponte.

[00116] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros

opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00117] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00118] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00119] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00120] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00121] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00122] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00123] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00124] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00125] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00126] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00127] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que the espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00128] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que the espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00129] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00130] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente

substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00131] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00132] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00133] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00134] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é H;

X^1 é N e X^2 é CH;

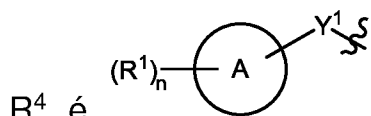
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00135] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é C e X^2 é CH;

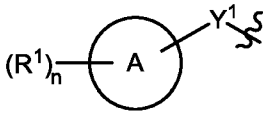
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00136] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é N e X^2 é N;

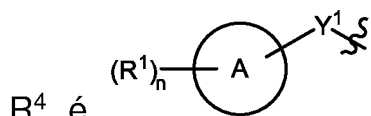
B , incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00137] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é C e X² é N;

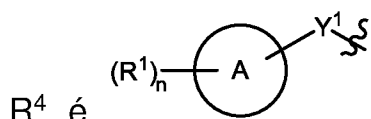
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y² é -NR^a-, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00138] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é N e X² é CH;

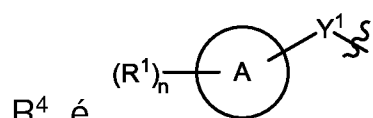
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00139] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

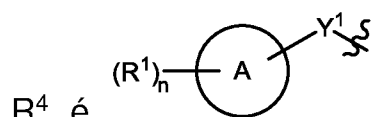
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00140] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos,

têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é N e X² é N;

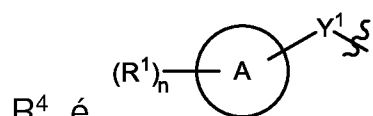
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y² é -NR^a-, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00141] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é C e X² é N;

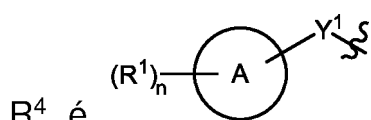
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00142] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é N e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

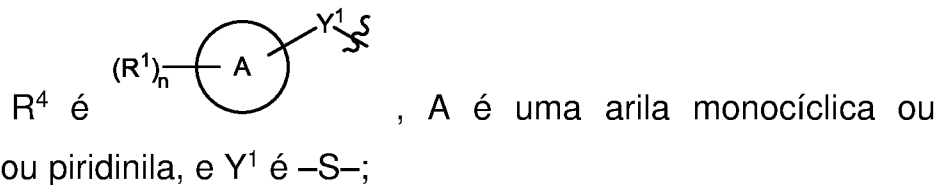
R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00143] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis,

profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



X¹ é C e X² é CH;

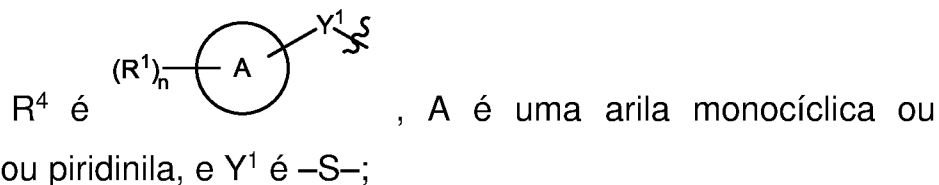
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –OH, –NH₂, oxo, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F;

R² é –H, –C₁-C₆alquila, ou –NH₂;

Y² é –NR^a–, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

R³ é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –OH, –NH₂, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F.

[00144] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



X¹ é N e X² é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –OH, –NH₂,

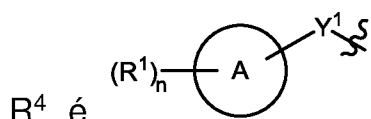
oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00145] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

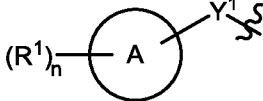
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00146] Em algumas modalidades, os compostos da invenção

compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é N e X² é CH;

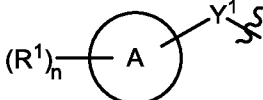
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y² é -NR^a-, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

R³ é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00147] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é C e X² é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é

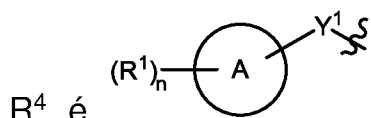
opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00148] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é $-S-$;

X^1 é N e X^2 é N;

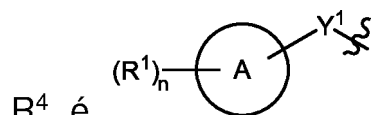
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00149] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é C e X² é N;

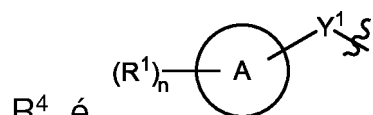
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y² é -NR^a-, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

R³ é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00150] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é -S-;

X¹ é N e X² é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma

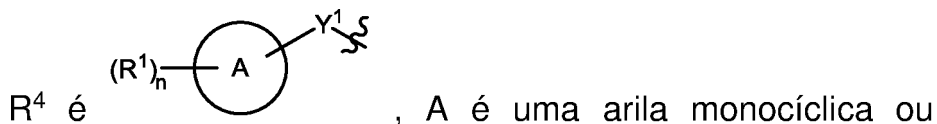
heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00151] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



X^1 é C e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

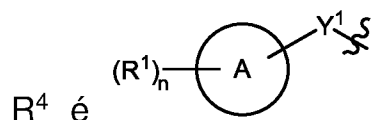
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00152] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é N;

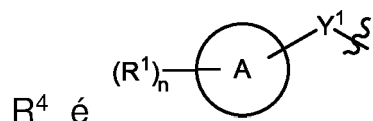
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00153] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é C e X^2 é N;

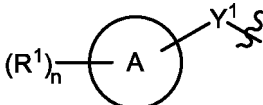
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00154] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

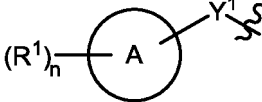
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00155] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é C e X^2 é CH;

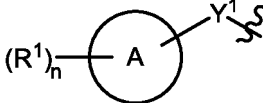
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00156] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é N;

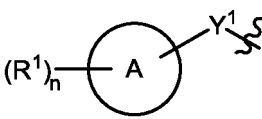
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00157] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é C e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

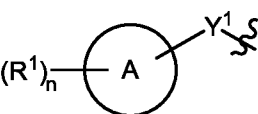
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo

monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00158] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é CH;

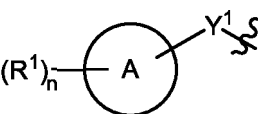
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00159] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou

policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é C e X^2 é CH;

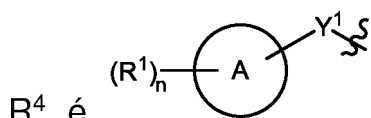
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00160] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é N;

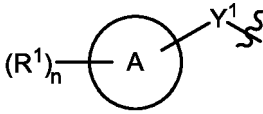
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00161] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é C e X^2 é N;

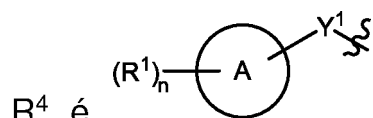
B , incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00162] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é uma ligação direta;

X¹ é N e X² é CH;

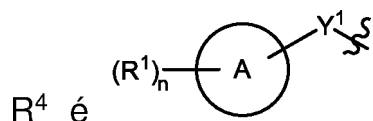
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y² é -NR^a-, em que a ligação no lado esquerdo de Y², como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y², como desenhado, é ligada a R³;

[00163] R³ é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00164] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



, A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y¹ é uma ligação direta;

X¹ é C e X² é CH;

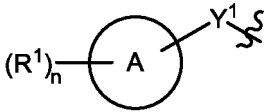
B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R² é -H, -C₁-C₆alquila, ou -NH₂;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00165] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:

R^4 é , A é uma arila monocíclica ou policíclica ou piridinila, e Y^1 é uma ligação direta;

X^1 é N e X^2 é N;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

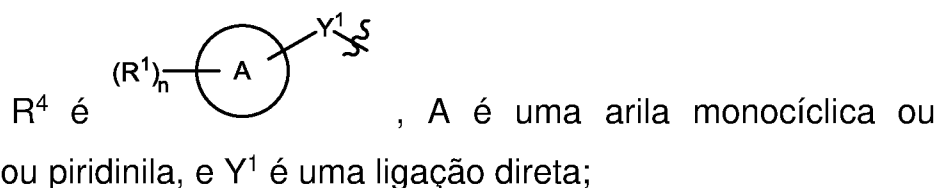
R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00166] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos,

têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



X^1 é C e X^2 é N;

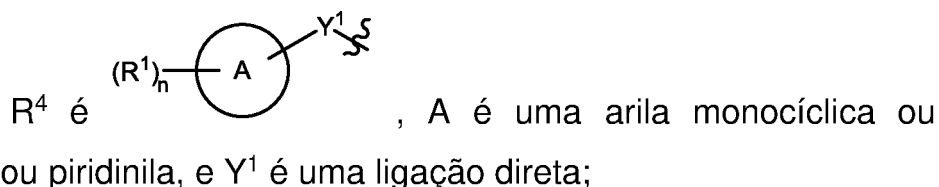
B , incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00167] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compostos de fórmula IV, e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, têm uma, duas ou três ou mais das seguintes características:



X^1 é N e X^2 é CH;

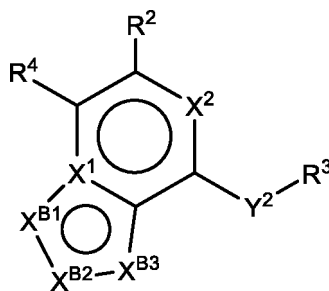
B , incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00168] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-A:



IV-A

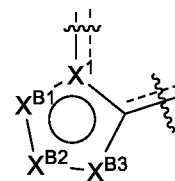
e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B1} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; X^{B2} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; e X^{B3} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O, em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

[00169] Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B2} é S. Em certas modalidades

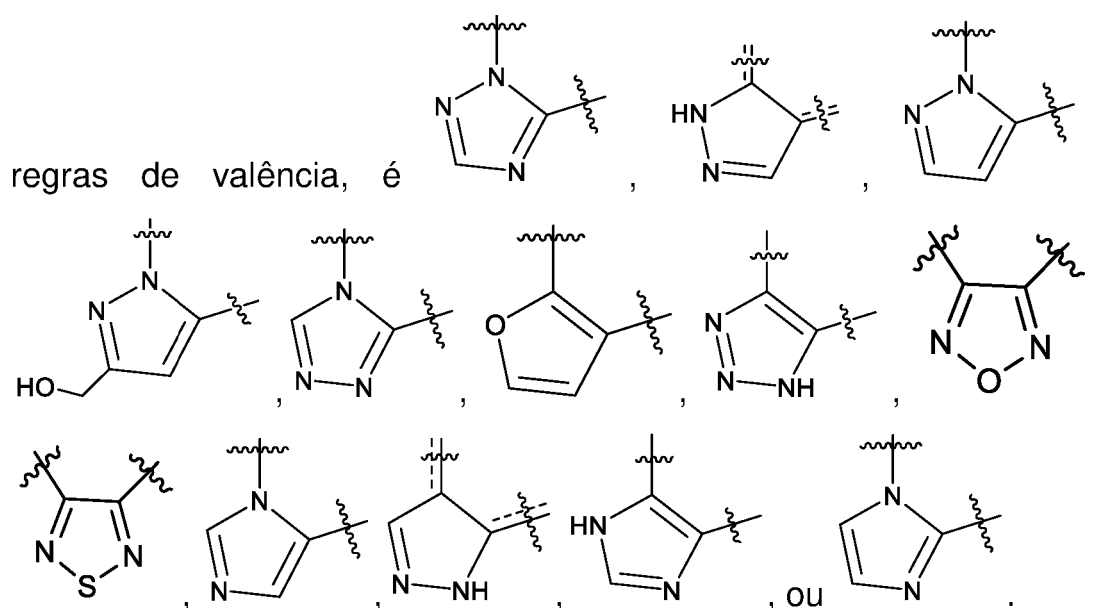
de Fórmula IV-A, X^{B2} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é O.

[00170] Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é N, NR^9 , ou CR^9 ; X^{B2} é N, NR^9 , ou CR^9 ; e X^{B3} é N, NR^9 , ou CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-A, X^{B3} é CR^9 .

[00171] Em algumas modalidades de Fórmula IV-A, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-A, R^9 é H.

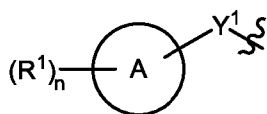


[00172] Em certas modalidades de Fórmula IV-A, $X^{B1}-X^{B2}-X^{B3}$, em que ----- é uma ligação simples ou ligação dupla para satisfazer as



[00173] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^4 é H.

[00174] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, Y^1 é uma ligação direta.

[00175] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-A, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-A, Y^2 é $-NR^a-$.

[00176] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00177] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00178] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou

mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00179] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00180] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^2 é $-NH_2$.

[00181] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^a é $-H$.

[00182] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 é uma

–C₁-C₆alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00183] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –NH₂, –OH, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –(CH₂)_nNH₂, ou –NH₂. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –OH, –NH₂, oxo, heteroarila, heterociclila, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F.

[00184] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –NH₂, –OH, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com

um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

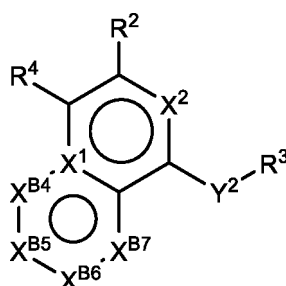
[00185] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00186] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou

mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00187] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-A, X^1 é N e X^2 é CH.

[00188] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-B:



IV-B

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B4} é N ou CR^9 ; X^{B5} é N ou CR^9 ; X^{B6} é N ou CR^9 ; e X^{B7} é N ou CR^9 , em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

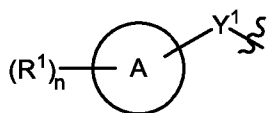
[00189] Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B4} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B4} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B5} é N. Em certas modalidades de

Fórmula IV-B, X^{B5} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B6} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B6} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B7} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B7} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-B, X^{B4} é N, X^{B5} é CR^9 , X^{B6} é N, e X^{B7} é CR^9 . Em certas tais modalidades, R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

[00190] Em algumas modalidades de Fórmula IV-B, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-B, R^9 é H.

[00191] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^4 é H.

[00192] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, Y^1 é uma ligação direta.

[00193] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-B, Y^2 é $-(CR^{a2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-B, Y^2 é $-NR^a-$.

[00194] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00195] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, n é

independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00196] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00197] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -C₁-C₆alquila.

[00198] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R² é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R² é -C₁-C₆alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH,

halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou $-\text{NH}_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^2 é $-\text{OH}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^2 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^2 é $-\text{NH}_2$,

[00199] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^a é $-\text{H}$.

[00200] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00201] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, ou $-\text{NH}_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$.

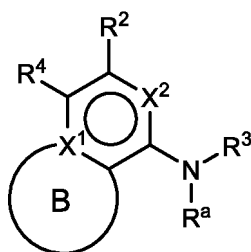
[00202] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00203] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00204] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00205] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-B, X^1 é N e X^2 é CH.

[00206] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-C:

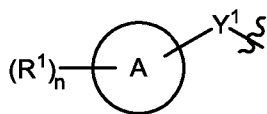


IV-C

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo.

[00207] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^4 é H.

[00208] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, Y^1 é uma ligação direta.

[00209] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00210] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00211] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou

–NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –OR⁵ ou –NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, halogênio ou –NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos –H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, metila, flúor, cloro, ou –NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –CN ou halogênio.

[00212] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, –H ou –C₁-C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, –H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, –C₁-C₆alquila.

[00213] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –C₁-C₆alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais –OH, halogênio, –OR⁵, ou –NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R² é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –H, –OH, –NR⁵R⁶, –C₁-C₆alquila, ou –NH₂; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais –OH, halogênio, –OR⁵, ou –NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R² é –NH₂.

[00214] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –NH₂, –OH, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00215] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00216] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00217] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00218] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, X^1 é N e X^2 é CH.

[00219] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B,

incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00220] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, o anel heterociclila é ligado em ponte.

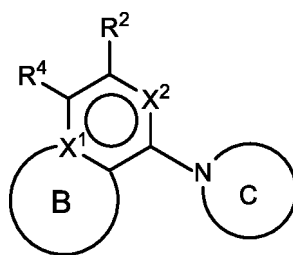
[00221] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00222] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00223] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é

substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-C, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00224] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-D:



IV-D

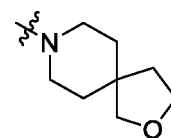
e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que:

C forma um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila,

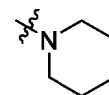
heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em algumas modalidades de Fórmula IV-D, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-D, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00225] Em certas modalidades de Fórmula IV-D, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-D, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-D, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

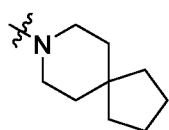
[00226] Em certas modalidades de Fórmula IV-D, anel C, junto com



o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-D,



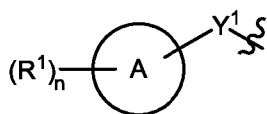
anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-D, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um



opcionalmente substituído.

[00227] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^4 é H.

[00228] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, Y^1 é uma ligação direta.

[00229] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00230] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00231] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é

independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00232] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00233] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$,

$-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, R^2 é $-NH_2$,

[00234] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, X^1 é N e X^2 é CH.

[00235] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B,

incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00236] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, o anel heterociclila é ligado em ponte.

[00237] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00238] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00239] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-D, B é

[00240] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-E:



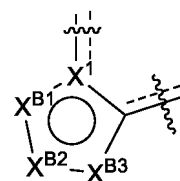
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B1} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; X^{B2} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; e X^{B3} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O, em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} não será CR^9 , ou contanto que se cada

um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

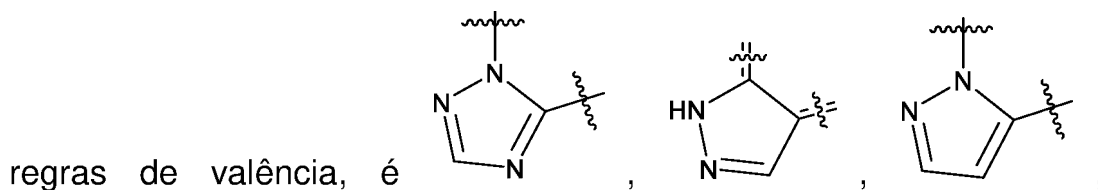
[00241] Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é O.

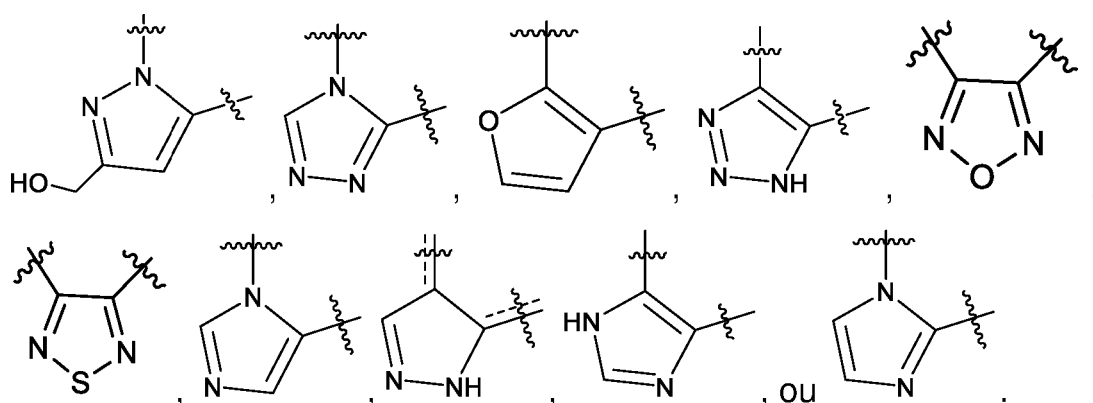
[00242] Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é N, NR^9 , ou CR^9 ; X^{B2} é N, NR^9 , ou CR^9 ; e X^{B3} é N, NR^9 , ou CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B3} é CR^9 .

[00243] Em algumas modalidades de Fórmula IV-E, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-E, R^9 é H.



[00244] Em certas modalidades de Fórmula IV-E, X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} , em que ----- é uma ligação simples ou ligação dupla para satisfazer as





[00245] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-E, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-E, Y^2 é $-NR^a-$.

[00246] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00247] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00248] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é

independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00249] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00250] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^2 é $-NH_2$.

[00251] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^a é $-H$.

[00252] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00253] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00254] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo

policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

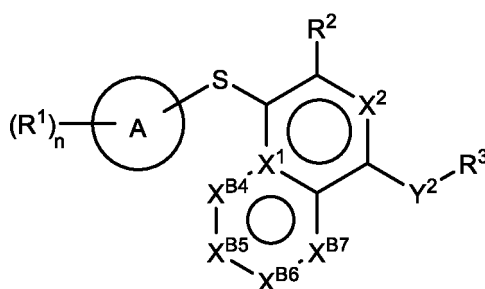
[00255] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00256] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo

de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00257] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-E, X^1 é N e X^2 é CH.

[00258] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-F:



IV-F

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B4} é N ou CR^9 ; X^{B5} é N ou CR^9 ; X^{B6} é N ou CR^9 ; e X^{B7} é N ou CR^9 , em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

[00259] Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B4} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B4} é CR^9 . Em certas

modalidades de Fórmula IV-F, X^{B5} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B5} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B6} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B6} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B7} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B7} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-F, X^{B4} é N, X^{B5} é CR^9 , X^{B6} é N, e X^{B7} é CR^9 . Em certas tais modalidades, R^9 é independentemente, em cada ocorrência, -H.

[00260] Em algumas modalidades de Fórmula IV-F, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-F, R^9 é H.

[00261] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-F, Y^2 é $-(CR^{a2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-F, Y^2 é $-NR^a-$.

[00262] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00263] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00264] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, -CN, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula

IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00265] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00266] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-F, R^2 é $-NH_2$,

[00267] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^a é $-H$.

[00268] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00269] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00270] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

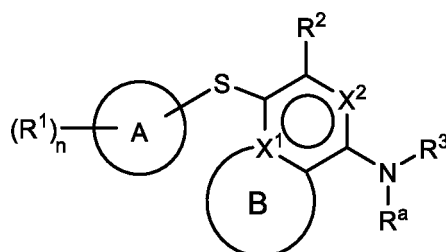
[00271] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00272] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00273] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-F, X^1 é N e X^2 é CH.

[00274] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-G:



IV-G

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo.

[00275] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é

uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00276] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00277] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00278] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R⁵ e R⁶ são

independentemente, em cada ocorrência, -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00279] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^2 é $-NH_2$,

[00280] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, -OH, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00281] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se

para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00282] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00283] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se

para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00284] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, X^1 é N e X^2 é CH.

[00285] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00286] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-G, o anel heterociclila é ligado em ponte.

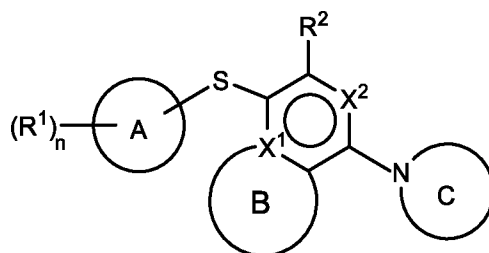
[00287] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00288] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00289] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B

é substituído com um ou mais $-\text{CH}_2\text{F}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-G, B é substituído com um ou mais $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00290] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-H:



IV-H

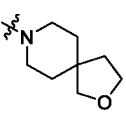
e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que:

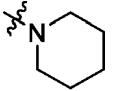
C forma um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$. Em algumas modalidades de Fórmula IV-H, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-H, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, ou $-\text{NH}_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

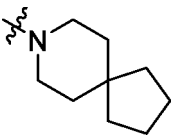
[00291] Em certas modalidades de Fórmula IV-H, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-H, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel heterociclo policíclico de 3 a

12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-H, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00292] Em certas modalidades de Fórmula IV-H, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um opcionalmente

substituído  opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-H, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele

é ligado, é um  opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-H, anel C, junto com o átomo de nitrogênio

ao qual ele é ligado, é um  opcionalmente substituído.

[00293] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00294] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00295] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00296] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00297] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente

substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, R^2 é $-NH_2$,

[00298] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, X^1 é N e X^2 é CH.

[00299] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

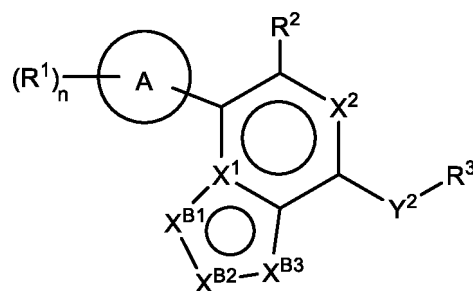
[00300] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, o anel heterociclila é ligado em ponte.

[00301] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00302] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00303] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-H, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00304] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-I:



IV-I

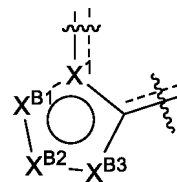
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B1} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; X^{B2} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O; e X^{B3} é N, NR^9 , CR^9 , S, ou O, em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B1} , X^{B2} , e X^{B3} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

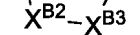
[00305] Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é O.

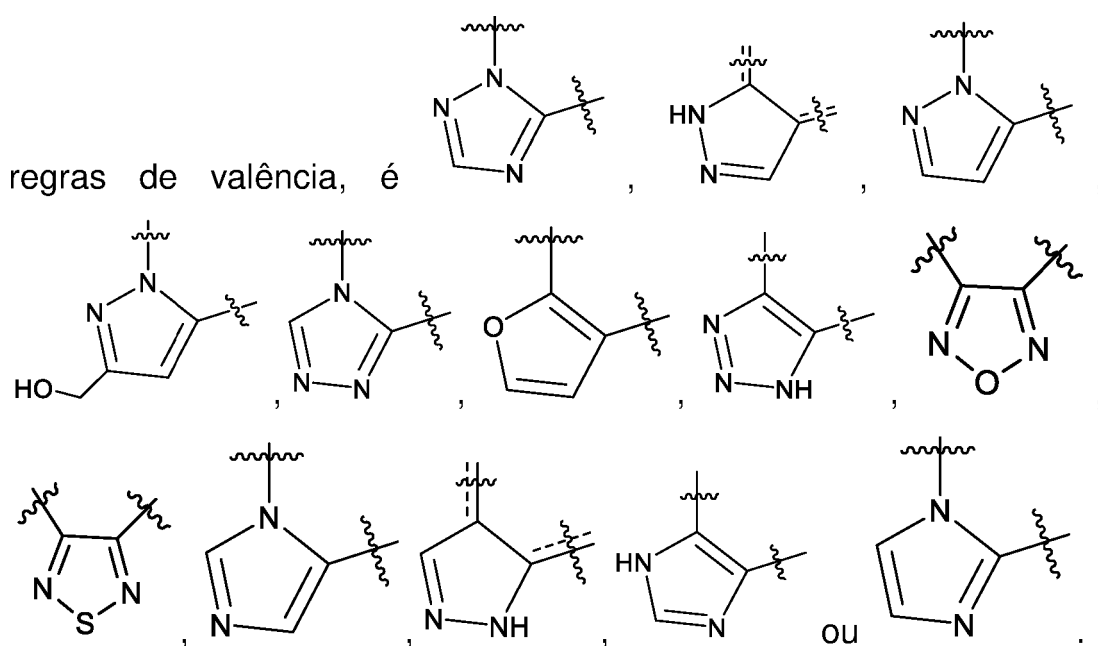
[00306] Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é N, NR^9 , ou CR^9 ; X^{B2} é N, NR^9 , ou CR^9 ; e X^{B3} é N, NR^9 , ou CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas

modalidades de Fórmula IV-I, X^{B3} é CR^9 .

[00307] Em algumas modalidades de Fórmula IV-I, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-I, R^9 é H.



[00308] Em certas modalidades de Fórmula IV-I, , em que ----- é uma ligação simples ou ligação dupla para satisfazer as



[00309] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-I, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-I, Y^2 é $-NR^a-$.

[00310] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, A é indazolila. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-I, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00311] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00312] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00313] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -C₁-C₆alquila.

[00314] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^2 é $-NH_2$,

[00315] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^a é -H.

[00316] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00317] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um

heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00318] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

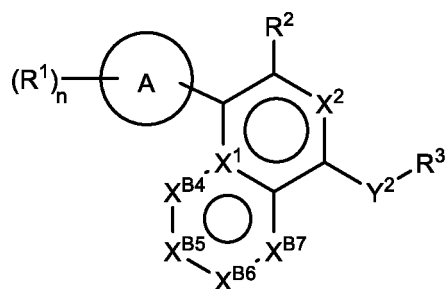
[00319] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar

um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00320] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00321] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-I, X^1 é N e X^2 é CH.

[00322] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-J:



IV-J

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B4} é N ou CR^9 ; X^{B5} é N ou CR^9 ; X^{B6} é N ou CR^9 ; e X^{B7} é N ou CR^9 , em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 é C, pelo menos um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} são CR^9 , X^1 deverá ser N.

[00323] Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B4} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B4} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B5} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B5} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B6} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B6} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B7} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B7} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-J, X^{B4} é N, X^{B5} é CR^9 , X^{B6} é N, e X^{B7} é CR^9 . Em certas tais modalidades, R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

[00324] Em algumas modalidades de Fórmula IV-J, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-J, R^9 é H.

[00325] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-J, Y^2 é $-(CR^a)_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-J, Y^2 é $-NR^a-$.

[00326] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades

de Fórmula IV-J, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00327] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00328] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00329] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00330] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^2 é $-NH_2$,

[00331] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^a é $-H$.

[00332] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00333] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00334] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00335] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais

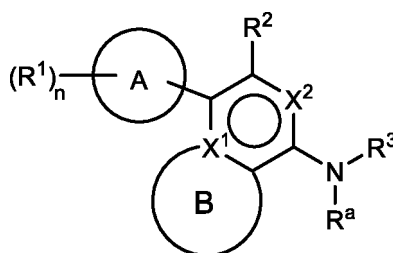
modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00336] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00337] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-J, X^1 é N e X^2 é CH.

[00338] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de

fórmula IV-K:



IV-K

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo.

[00339] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00340] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00341] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou

mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00342] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00343] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é $-NH_2$.

[00344] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para

formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00345] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00346] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se

para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00347] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00348] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, X^1 é C e X^2 é CH.

Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, X^1 é N e X^2 é CH.

[00349] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00350] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, o anel heterociclila é ligado em ponte.

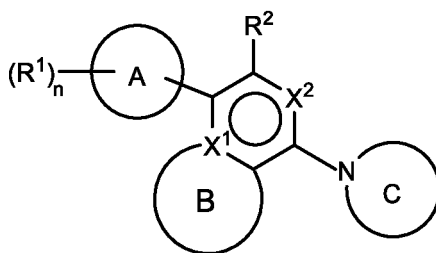
[00351] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00352] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros

por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00353] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00354] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-L:



IV-L

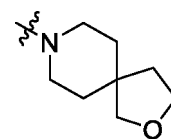
e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que:

C forma um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, ou um espiro-heterociclo de

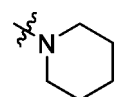
5 a 12 membros, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em algumas modalidades de Fórmula IV-L, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-L, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00355] Em certas modalidades de Fórmula IV-L, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-L, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-L, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

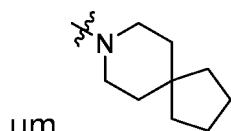
[00356] Em certas modalidades de Fórmula IV-L, anel C, junto com



o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-L, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um



opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-L, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é



um opcionalmente substituído.

[00357] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00358] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00359] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H,

metila, flúor, cloro, ou -NH_2 . Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H , -CN ou halogênio.

[00360] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, -H ou $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, -H . Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila.

[00361] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^2 é -H . Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^2 é $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH , halogênio, -OR^5 , ou $\text{-NR}^5\text{R}^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-K, R^2 é -H , -OH , $\text{-NR}^5\text{R}^6$, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou -NH_2 ; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH , halogênio, -OR^5 , ou $\text{-NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^2 é -OH . Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^2 é $\text{-NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, R^2 é -NH_2 .

[00362] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, X^1 é N e X^2 é CH.

[00363] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula

IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00364] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, o anel heterociclila é ligado em ponte.

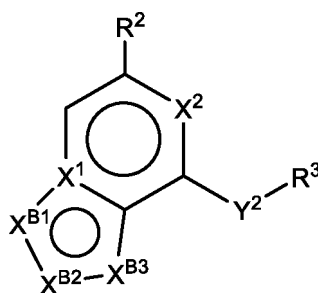
[00365] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00366] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00367] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais $-C_1-$

C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –CF₃. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –CHF₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-L, B é substituído com um ou mais –(CH₂)_nNH₂. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00368] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-M:



IV-M

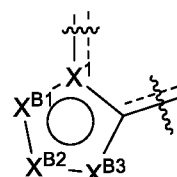
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B1} é N, NR⁹, CR⁹, S, ou O; X^{B2} é N, NR⁹, CR⁹, S, ou O; e X^{B3} é N, NR⁹, CR⁹, S, ou O, em que R⁹ é independentemente, em cada ocorrência, –H, –C₁–C₆alquila, –OH, –NH₂, heteroarila, heterociclila, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F, contanto que se X¹ for C, pelo menos um de X^{B1}, X^{B2}, e X^{B3} não será CR⁹, ou contanto que se cada um de X^{B1}, X^{B2}, e X^{B3} for CR⁹, X¹ deverá ser N.

[00369] Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é N ou NR⁹. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é CR⁹. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é N ou NR⁹. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é CR⁹. Em

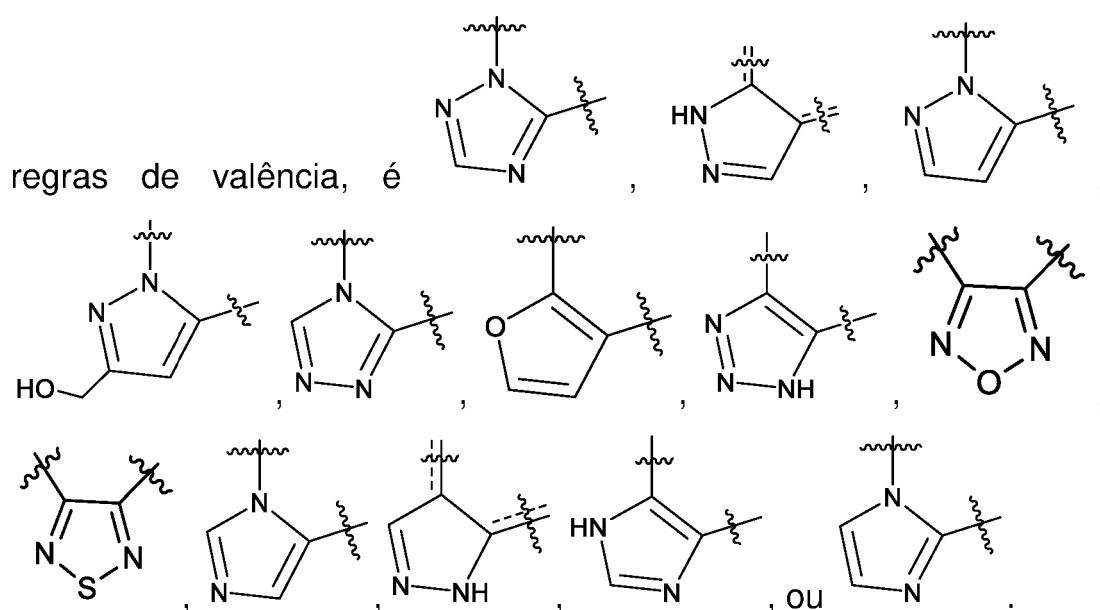
certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é O. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é S. Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é O.

[00370] Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é N, NR^9 , ou CR^9 ; X^{B2} é N, NR^9 , ou CR^9 ; e X^{B3} é N, NR^9 , ou CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B2} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é N ou NR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B3} é CR^9 .

[00371] Em algumas modalidades de Fórmula IV-M, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-M, R^9 é H.



[00372] Em certas modalidades de Fórmula IV-M, X^{B1} , X^{B2} , X^{B3} , em que $-----$ é uma ligação simples ou ligação dupla para satisfazer as



[00373] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-M, Y^2 é $-(CR^{a2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos

de Fórmula IV-M, Y^2 é $-NR^a-$.

[00374] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^2 é $-NH_2$.

[00375] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^a é -H.

[00376] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00377] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M,

R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00378] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

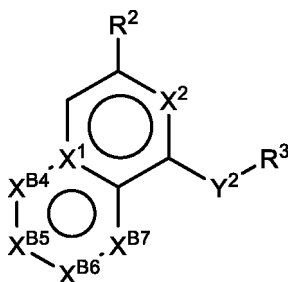
[00379] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente

com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00380] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00381] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-M, X^1 é N e X^2 é CH.

[00382] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-N:



IV-N

e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B4} é N ou CR^9 ; X^{B5} é N ou CR^9 ; X^{B6} é N ou CR^9 ; e X^{B7} é N ou CR^9 , em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que se X^1 for C, pelo menos um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} não será CR^9 , ou contanto que se cada um de X^{B4} , X^{B5} , X^{B6} , e X^{B7} for CR^9 , X^1 deverá ser N.

[00383] Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B4} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B4} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B5} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B5} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B6} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B6} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B7} é N. Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B7} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula IV-N, X^{B4} é N, X^{B5} é CR^9 , X^{B6} é N, e X^{B7} é CR^9 . Em certas tais modalidades, R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

[00384] Em algumas modalidades de Fórmula IV-N, R^9 é $-(CH_2)_nOH$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-N, R^9 é H.

[00385] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-N, Y^2 é $-(CR^a)_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula IV-N, Y^2 é $-NR^a-$.

[00386] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em

que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou $-\text{NH}_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-\text{OH}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^2 é $-\text{NH}_2$,

[00387] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^a é $-\text{H}$.

[00388] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00389] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, ou $-\text{NH}_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$,

oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00390] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

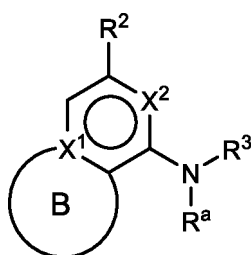
[00391] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo,

heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00392] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00393] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-N, X^1 é N e X^2 é CH.

[00394] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-O:



IV-O

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos,

solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo.

[00395] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^2 é $-NH_2$,

[00396] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, -OH, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00397] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00398] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00399] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00400] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, X^1 é N e X^2 é CH.

[00401] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00402] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, o anel heterociclila é ligado em ponte.

[00403] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B,

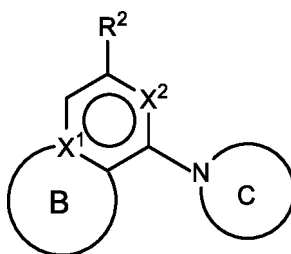
incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00404] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00405] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-O, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em

certas tais modalidades, n é 1.

[00406] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-P:



IV-P

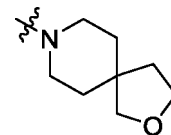
e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que:

[00407] C forma um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em algumas modalidades de Fórmula IV-P, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula IV-P, o anel C é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

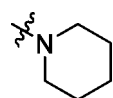
[00408] Em certas modalidades de Fórmula IV-P, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-P, o anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um anel heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-P, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é

um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

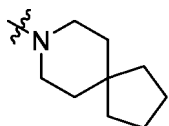
[00409] Em certas modalidades de Fórmula IV-P, anel C, junto com



o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-P, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é um



opcionalmente substituído. Em certas modalidades de Fórmula IV-P, anel C, junto com o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, é



um opcionalmente substituído.

[00410] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, R^2 é $-NH_2$.

[00411] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, X^1 é N e X^2 é CH.

[00412] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente

substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00413] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, o anel heterociclila é ligado em ponte.

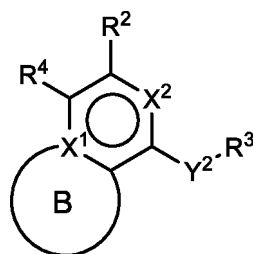
[00414] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00415] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00416] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído

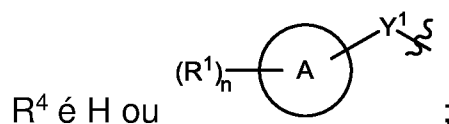
com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-P, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00417] Em certas modalidades de Fórmula IV, o composto é de fórmula IV-Q:



IV-Q

e sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo, em que:



A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5

a 12 membros, contanto que a heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$;

Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[00418] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, Y^1 é uma ligação direta.

[00419] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, A é indazolila.

[00420] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00421] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00422] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -C₁-C₆alquila.

[00423] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R² é -H.

Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^2 é $-NH_2$.

[00424] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00425] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00426] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00427] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1.

[00428] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, X^1 é C e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, X^1 é N e X^2 é CH.

[00429] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00430] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila

policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, o anel heterociclila é ligado em ponte.

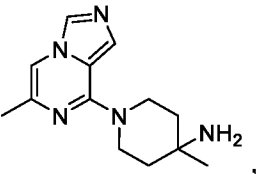
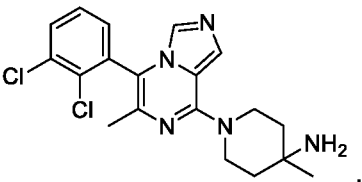
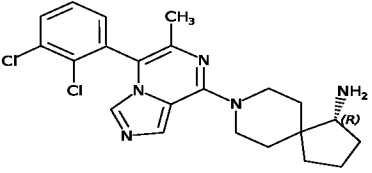
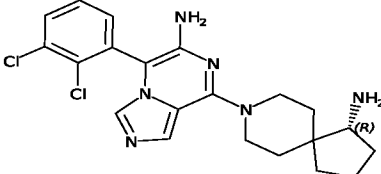
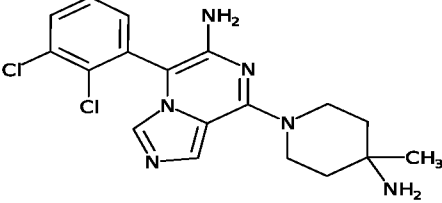
[00431] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

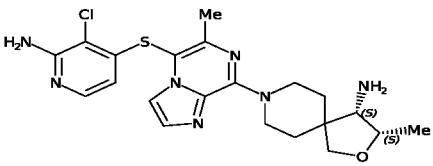
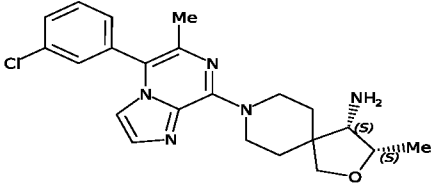
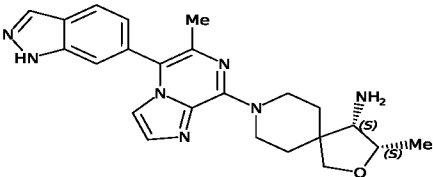
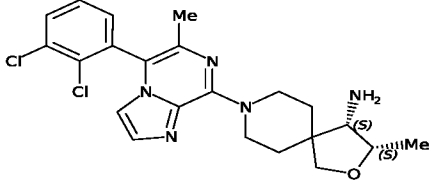
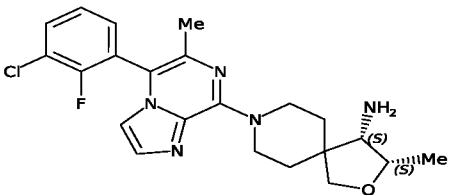
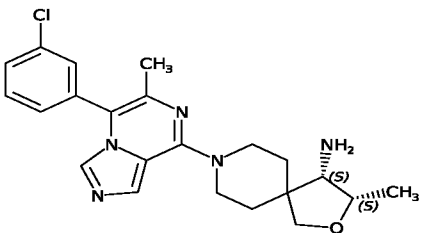
[00432] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

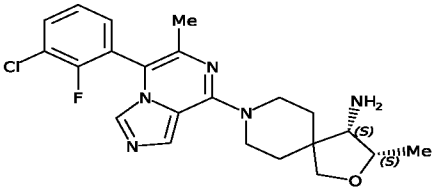
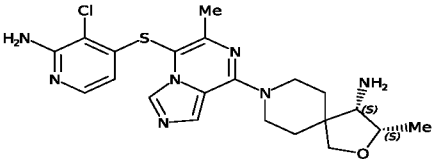
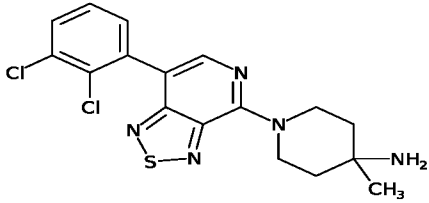
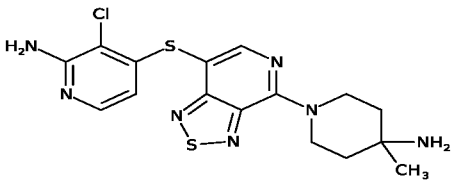
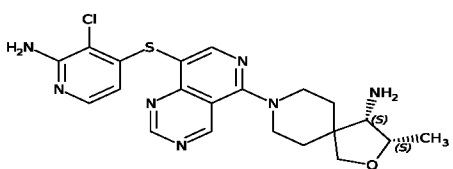
[00433] Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais -

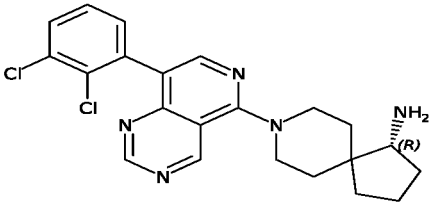
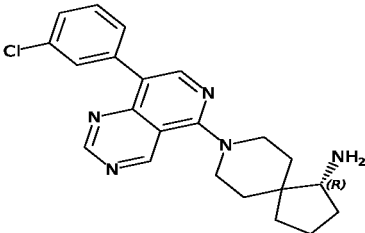
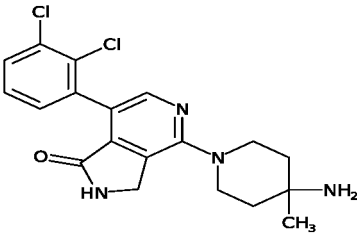
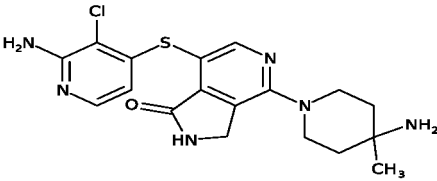
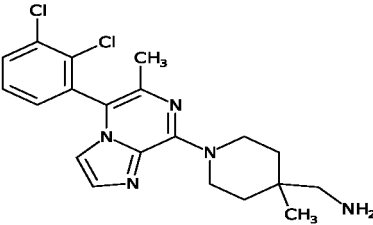
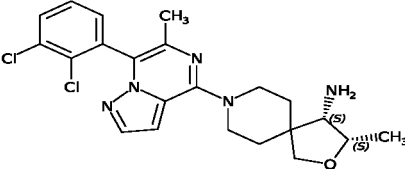
CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula IV-Q, B é substituído com um ou mais -(CH₂)_nNH₂, Em certas tais modalidades, n é 1.

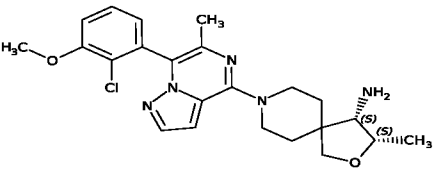
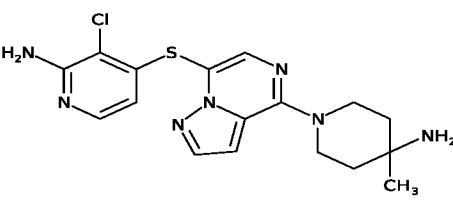
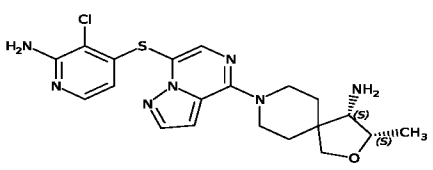
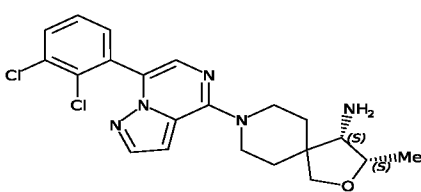
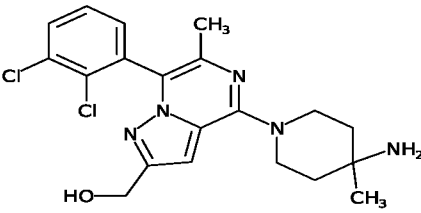
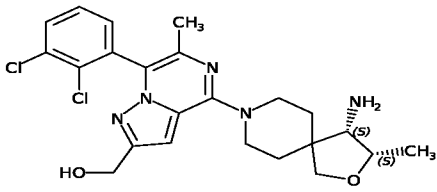
[00434] Em uma ou mais modalidades, um composto da presente invenção (por exemplo, um composto de fórmula I', I, II, III, ou IV) pode ser selecionado de:

1	
2	
3	
4	
5	

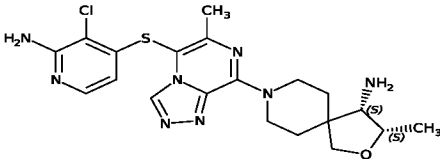
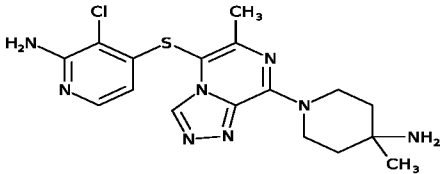
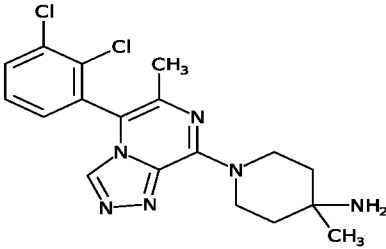
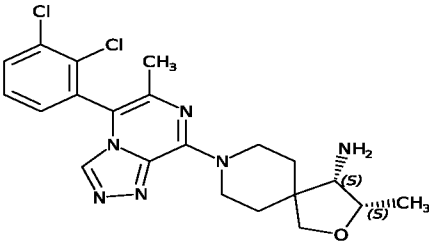
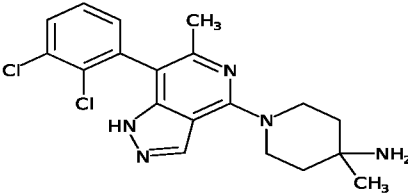
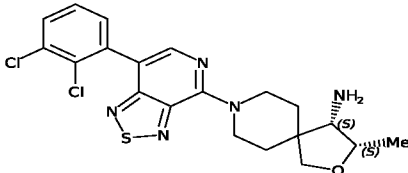
6	 ,
7	 ,
8	 ,
9	 ,
10	 ,
11	 ,

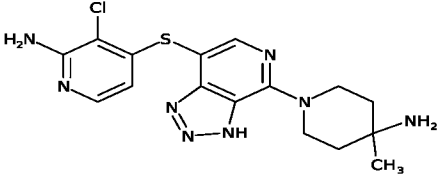
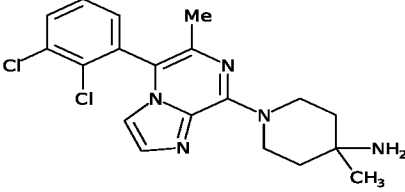
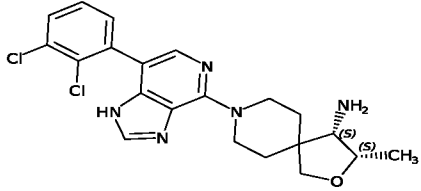
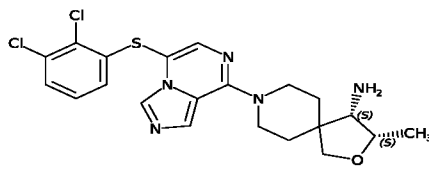
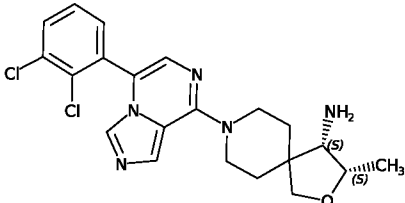
12	 ,
13	 ,
14	 ,
15	 ,
16	 ,

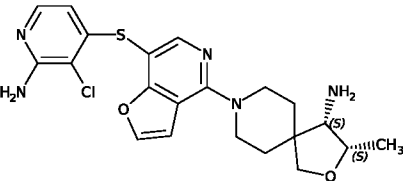
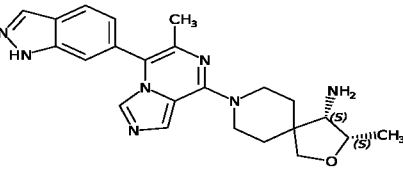
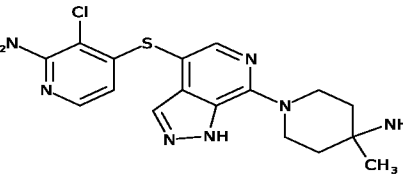
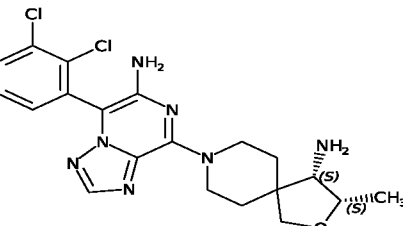
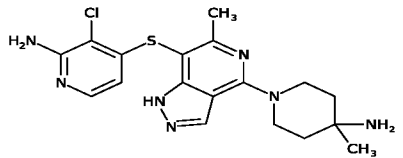
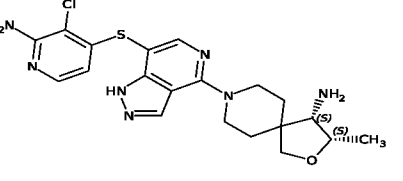
17	 ,
18	 ,
19	 ,
20	 ,
21	 ,
22	 ,

23	 ,
24	 ,
25	 ,
26	 ,
27	 ,
28	 ,

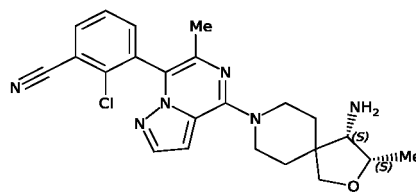
29	 ,
30	 ,
31	 ,
32	 ,
33	 ,
34	 ,

35	 ,
36	 ,
37	 ,
38	 ,
39	 ,
40	 ,

41	 ,
42	 ,
43	 ,
44	 ,
45	 ,

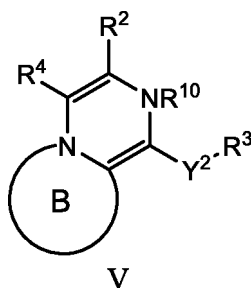
46	 <p>,</p>
47	 <p>,</p>
48	 <p>,</p>
49	 <p>,</p>
50	 <p>,</p>
51	 <p>, e</p>

52

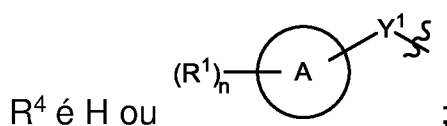


e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros de qualquer um dos anteriores.

[00435] Em algumas modalidades, os compostos da invenção são compostos de fórmula V:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos, em que:



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, contanto que a

heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, -OR⁵, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é

opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-\text{S}-$, uma ligação direta, $-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}-$, ou $-\text{S}(\text{O})-$;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^2 é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenila}$, $-\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinila}$, $-\text{NH}_2$, halogênio, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^a_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_3\text{-C}_8\text{cicloalquila}$, ou $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, em que cada alquila ou

cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH_2 , em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H , -D , $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{-C}_2\text{-C}_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH , halogênio, -NO_2 , oxo, -CN , -R^5 , -OR^5 , $\text{-NR}^5\text{R}^6$, -SR^5 , $\text{-S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{-S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{-NR}^5\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{-NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $\text{-S(O)NR}^5\text{R}^6$, -S(O)R^5 , $\text{-NR}^5\text{S(O)NR}^5\text{R}^6$, $\text{-NR}^5\text{S(O)R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $\text{-(CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, -CF_3 , -CHF_2 , ou $\text{-CH}_2\text{F}$;

R^3 é -H , $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou $\text{-(CH}_2)_n\text{-R}^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, -OH , -NH_2 , -OR^b , -NHR^b , $\text{-(CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, -OH , -NH_2 , oxo, heteroarila, heterociclila, $\text{-(CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{-(CH}_2)_n\text{OH}$, -CF_3 , -CHF_2 , ou $\text{-CH}_2\text{F}$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, -H , -D , $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{-C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{-C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $\text{-C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -OR^7 , -SR^7 , halogênio, $\text{-NR}^7\text{R}^8$, -NO_2 , ou -CN ;

[00436] R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

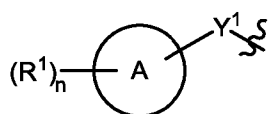
R^{10} é $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[00437] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^4 é H .

[00438] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, Y^1 é uma ligação direta.

[00439] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V, Y^2 é $-NR^a-$.

[00440] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V, R^{10} é $-H$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V, R^{10} é $-C_1-C_6$ alquila.

[00441] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades

de Fórmula V, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00442] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00443] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵, halogênio, -C₁-C₆alquila, -CN, ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -OR⁵ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -OR⁵. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -OR⁵ ou -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, halogênio ou -NR⁵R⁶. Em certas tais modalidades, R⁵ e R⁶ são ambos -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -CN ou halogênio.

[00444] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -C₁-C₆alquila.

[00445] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é -H, -OH, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^2 é $-NH_2$,

[00446] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^a é -H.

[00447] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00448] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, -OH, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um

heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00449] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00450] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um

espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00451] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00452] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00453] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em certas modalidades, o anel

heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, o anel heterociclila é ligado em ponte.

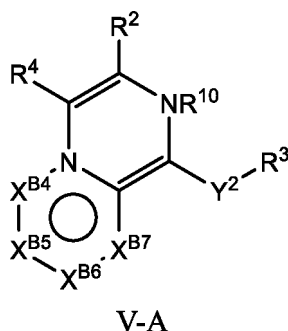
[00454] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00455] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00456] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-(CH_2)_nOH$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-CF_3$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-CHF_2$. Em uma ou mais

modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-\text{CH}_2\text{F}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V, B é substituído com um ou mais $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, Em certas tais modalidades, n é 1.

[00457] Em certas modalidades de Fórmula V, o composto é de fórmula V-A:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros e isômeros do mesmo, em que X^{B4} é N ou CR^9 ; X^{B5} é N ou CR^9 ; X^{B6} é N ou CR^9 ; e X^{B7} é N ou CR^9 , em que R^9 é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarila, heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$.

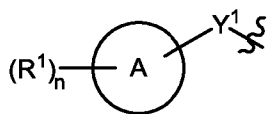
[00458] Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B4} é N. Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B4} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B5} é N. Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B5} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B6} é N. Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B6} é CR^9 . Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B7} é N. Em certas modalidades de Fórmula V-A, X^{B7} é CR^9 .

[00459] Em algumas modalidades de Fórmula V-A, R^9 é $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ e n é 1. Em algumas modalidades de Fórmula V-A, R^9 é H.

[00460] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V-A, R^{10} é $-\text{H}$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V-A, R^{10} é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila.

[00461] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^4 é H.

[00462] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^4 é



. Em certas tais modalidades, Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, Y^1 é uma ligação direta.

[00463] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V-A, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula V-A, Y^2 é $-NR^a-$.

[00464] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é piridinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é indazolila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00465] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3, Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2,

[00466] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$. Em uma ou

mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^5 e R^6 são ambos $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-CN$ ou halogênio.

[00467] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00468] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em certas tais modalidades, R^2 é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-NR^5R^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^2 é $-NH_2$.

[00469] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^a é $-H$.

[00470] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 é uma

–C₁-C₆alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00471] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –NH₂, –OH, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –(CH₂)_nNH₂, ou –NH₂. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –OH, –NH₂, oxo, heteroarila, heterociclila, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F.

[00472] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais –C₁-C₆alquila, –NH₂, –OH, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –CF₃, –CHF₂, ou –CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com

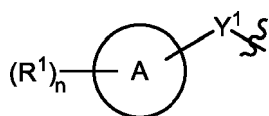
um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00473] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00474] Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou

mais $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nNH_2$, ou $-NH_2$. Em certas tais modalidades, n é 1. Em uma ou mais modalidades de Fórmula V-A, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00475] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', IV, ou V, R^4 é H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, IV, ou V, R^4 é



[00476] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica.

[00477] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, IV, ou V, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, IV, ou V, Y^1 é uma ligação direta.

[00478] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-NR^a-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-C(O)-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-C(R^a)_2NH-$ ou $-(CR^{a_2})_mO-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$, ou $-C(S)N(R^a)-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$,

$-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, Y^2 é $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$.

[00479] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é $-\text{OH}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{OR}^5$, ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é an opcionalmente substituída $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é an opcionalmente substituída $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é an opcionalmente substituída $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é uma $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^2 é uma heterociclila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00480] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^a é $-\text{H}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^a é $-\text{OH}$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^a é uma $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^a é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00481] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^b é H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^b é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^b é uma $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R^b é uma $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula

I', I, II, III, IV, ou V, R^b é uma heterociclila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00482] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ é uma—C₁-C₆alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00483] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar uma opcionalmente substituída heterociclo policíclico de 3 a 12 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00484] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X¹ é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X¹ é C.

[00485] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X² é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X² é CH.

[00486] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV,

X^1 é N e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X^1 é N e X^2 é CH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X^1 é C e X^2 é N. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV, X^1 é C e X^2 é CH.

[00487] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico de 7 a 12 membros.

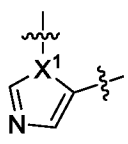
[00488] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heterociclila policíclica de 5 a 12 membros. Em certas modalidades, o anel heterociclila é fundido. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, o anel heterociclila é ligado em ponte.

[00489] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monociclila de 5 a 6 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 7 a 12 membros.

[00490] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, IV, ou V, a heteroarila policíclica é um anel múltiplo condensado como descrito acima. Os anéis do sistema de múltiplos

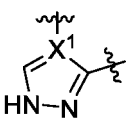
anéis condensados podem ser conectados uns aos outros por meio de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência.

[00491] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV,

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é  e X¹ é N,

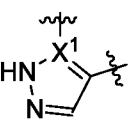
desse modo formando .

[00492] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV,

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é  e X¹ é C,

desse modo formando .

[00493] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I', I, II, III, ou IV,

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é  e X¹ é C,

desse modo formando .

[00494] Em uma variação de fórmula I, II, III, IV, ou V, R² é uma -C₁-C₆alquila opcionalmente substituída e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, R² é uma -C₁-C₆alquila opcionalmente substituída e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 membros opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, R² é uma -C₁-C₆alquila opcionalmente substituída e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 6 membros opcionalmente substituída.

[00495] Em uma variação de fórmula I, II, III, IV, ou V, R^2 é $-OH$ e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, R^2 é $-OH$ e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 5 membros opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, R^2 é $-OH$ e B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 6 membros opcionalmente substituída.

[00496] Em uma variação de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é $-S-$ e A é an opcionalmente substituíduma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é $-S-$ e A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é $-S-$ e A é an opcionalmente substituíduma arila monocíclica ou policíclica. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é S e A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída.

[00497] Em uma variação de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é uma ligação direta e A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída de 5 a 12 membros. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é uma ligação direta e A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é uma ligação direta e A é uma arila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída. Em certos casos de fórmula I, II, III, IV, ou V, Y^1 é uma ligação direta e A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída.

Métodos de Sintetização dos Compostos Descritos

[00498] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por uma variedade de métodos, incluindo química padrão. Rotinas sintéticas adequadas são descritas nos esquemas fornecidos abaixo.

[00499] Os compostos de qualquer uma das fórmulas descritas aqui

podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como mencionado em parte pelos seguintes esquemas sintéticos e exemplos. Nos esquemas descritos abaixo, será entendido que os grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativos são empregados onde necessário de acordo com os princípios gerais ou química. Os grupos de proteção são manipulados de acordo com os métodos padrão de síntese orgânica (T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis,' Terceira Edição, Wiley, Nova Iorque 1999). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese de composto usando métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. Os processos de seleção, bem como as condições de reação e ordem de sua execução, devem ser consistentes com a preparação de compostos da presente invenção.

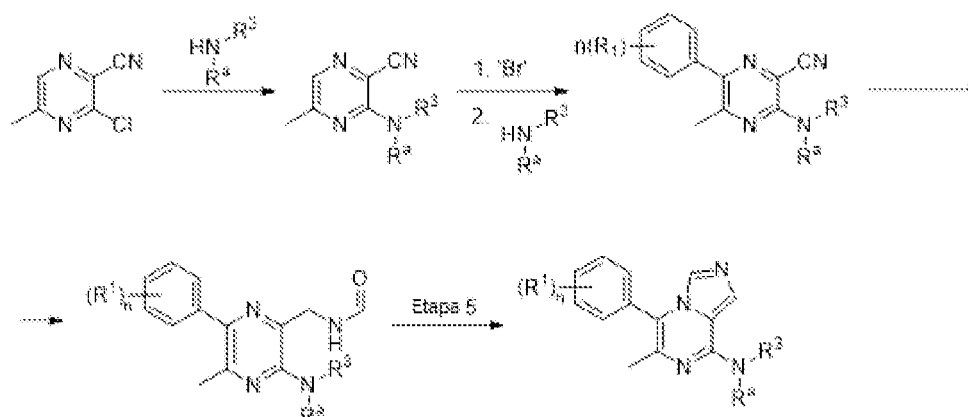
[00500] Aqueles versados na técnica reconhecerão se um estereocentro existe em qualquer dos compostos da presente invenção. Consequentemente, a presente invenção pode incluir tanto possíveis estereoisômeros (a menos que especificado na síntese) quanto incluir não apenas compostos racêmicos, porém também os enantiômeros individuais e/ou diastereômeros. Quando um composto é desejado como um enantiômero simples ou diastereômero, pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou por resolução do produto final ou qualquer intermediário conveniente. A resolução do produto final, um intermediário, ou um material de partida pode ser afetada por qualquer método adequado conhecido na técnica. Veja, por exemplo, 'Stereochemistry of Organic Compounds' por E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Preparação de Compostos

[00501] Os compostos descritos aqui podem ser preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis ou sintetizados usando processos orgânicos, inorgânicos e/ou enzimáticos.

[00502] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de diversas maneiras bem conhecidas por aqueles versados na técnica de síntese orgânica. Por meio de exemplo, os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, juntamente com os métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica, ou variações sobre eles como apreciado por aqueles versados na técnica. Estes métodos incluem, porém não estão limitados àqueles métodos descritos abaixo.

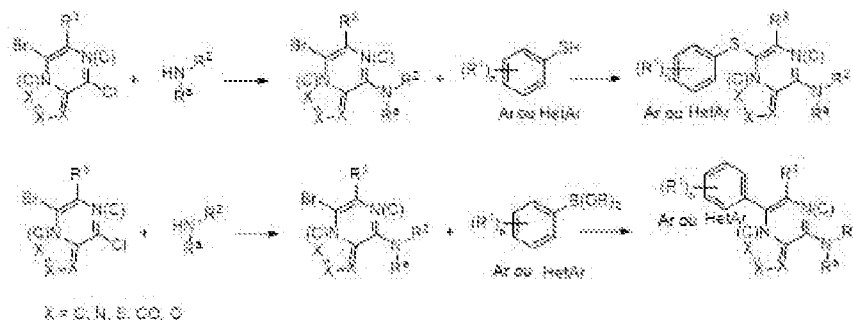
Esquema 1. Síntese geral de 1-(5-aryl (ou heteroaryl)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-4-aminas.



[00503] A síntese geral de 1-(5-aryl (or heteroaryl)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-4-aminas está no Esquema 1. 2-Cloro-3-ciano-5-metilpirazina pode ser acoplada a uma amina apropriadamente substituída, bromada e subsequentemente acoplada a um ácido aril- ou heteroaril borônico apropriadamente substituído na presença de catalisador com base em paládio. O composto de bi-arila resultant epode em seguida ser formilado e ciclizado para formar uma imidazol-pirazina apropriadamente substituída. Etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridas para produzir o composto final.

Esquema 2, Síntese geral de amino imidazo[1,5-a]pirazinas (ou uma

estrutura bicíclica alternativa).



[00504] A síntese geral de aminoimidazo[1,5-a]pirazinas (ou uma estrutura bicíclica alternativa) é delineada no Esquema 2, 5-Bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina (ou uma estrutura bicíclica alternativa) pode ser acoplada a uma amina primária ou secundária substituída para fornecer 5-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina. O intermediário resultante pode ser acoplado a um aril- ou heteroaril-tiol substituído na presença de um catalisador de cobre (por exemplo, CuI) ou sob condições de S_NAr , alternativamente, o intermediário resultante pode ser acoplado a um ácido aril ou heteroaril borônico apropriadamente substituído na presença de catalisador de Pd. As etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridas para produzir o composto final.

Métodos de Uso dos Compostos e Composições Descritos

Métodos e Usos da Invenção

[00505] Outro aspecto da invenção refere-se aos métodos de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo. Os métodos podem envolver a administração a um paciente em necessidade de tratamento de doenças ou distúrbios associados com modulação de SHP2 de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I' I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos,

tautômeros ou isômeros do mesmo), ou de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, a doença pode ser, porém não está limitada à Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon. SHP2 é uma importante molécula de sinalização a jusante para uma variedade de tirosina cinases receptoras, incluindo os receptores de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF-R), fator de crescimento de fibroblasto (FGF-R) e fator de crescimento epidérmico (EGF-R). SHP2 é também uma importante molécula de sinalização a jusante para a ativação da via de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) que pode induzir à transformação celular, um pré-requisito para o desenvolvimento de câncer. A redução de SHP2 significativamente inibiu o crescimento celular de linhagens de célula de câncer de pulmão com mutação de SHP2 ou translocações de EML4/ALK, bem como cânceres esofágicos e cânceres de mama ampliados por EGFR. SHP2 é também ativada a jusante de oncogenes em carcinoma gástrico, linfoma de célula grande anaplásico e glioblastoma.

[00506] Além disso, SHP2 desempenha um papel nos sinais de transdução que se originam de moléculas de ponto de verificação imunológico, incluindo, porém não limitadas à proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e proteína associada com linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4). Neste contexto, a modulação de SHP2 pode induzir à ativação imune, especialmente respostas imunes anticâncer.

[00507] Outro aspecto da invenção está direcionado a um método de inibição de SHP2. O método envolve a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I' I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis,

profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo), ou de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção.

[00508] A presente invenção refere-se aos compostos ou composições descritos aqui que são capazes de modular a atividade de (por exemplo, inibir) SHP2, A presente invenção também refere-se ao uso terapêutico de tais compostos e composições.

[00509] Um ou mais compostos descritos ou composições podem ser administrados em quantidades eficazes para tratar ou prevenir um distúrbio e/ou prevenir o desenvolvimento do mesmo em indivíduos. Em algumas modalidades, SHP2 é inibida após o tratamento com menos do que 1000 nM de um composto da invenção. Em algumas modalidades, SHP2 é inibida após o tratamento com de cerca de 1 nM a cerca de 10 nM de um composto da invenção. Em algumas modalidades, SHP2 é inibida após o tratamento com menos do que de cerca de 1 nM de um composto da invenção. Em algumas modalidades, SHP2 é inibida após o tratamento com de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM de um composto da invenção. Em algumas modalidades, SHP2 é inibida após o tratamento com de cerca de 100 nM a cerca de 10 µM de um composto da invenção.

[00510] Outro aspecto da presente invenção refere-se a um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I' I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros do mesmo), ou um ou mais composições da presente invenção, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2, Em algumas modalidades, a doença é Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon. SHP2 é uma importante molécula de sinalização a jusante para uma variedade de tirosinas cinases

receptoras, incluindo os receptores de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF-R), fator de crescimento de fibroblasto (FGF-R) e fator de crescimento epidérmico (EGF-R). SHP2 é também uma importante molécula de sinalização a jusante para a ativação da via de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) que pode induzir à transformação celular, um pré-requisito para o desenvolvimento de câncer. A redução de SHP2 significativamente reduziu o crescimento celular de linhagens de célula de câncer de pulmão com mutação de SHP2 ou translocações de EML4/ALK, bem como cânceres esofágicos e cânceres de mama ampliados por EGFR. SHP2 é também ativada a jusante de oncogenes em carcinoma gástrico, linfoma de célula grande anaplásico e glioblastoma.

[00511] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), na fabricação de um medicamento no tratamento ou prevenção de uma doença. Em algumas modalidades, a doença é associada com modulação de SHP2,

[00512] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é usado para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00513] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a uma ou mais composições compreendendo um ou mais compostos da presente invenção (por exemplo, os compostos de fórmula I', I, II, III, IV, ou V, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos,

hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é usado para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

Composições Farmacêuticas e Modos de Administração da Invenção

[00514] Outro aspecto da presente invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo farmaceuticamente aceitável pode também incluir um excipiente, diluente ou tensoativo.

[00515] Composições da invenção podem ser preparadas de acordo com os métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e as presentes composições farmacêuticas podem conter de cerca de 0,1% a cerca de 99%, de cerca de 5% a cerca de 90%, ou de cerca de 1% a cerca de 20% de um ou mais dos compostos descritos por peso ou volume.

[00516] A administração dos compostos e composições descritos pode ser realizada por meio de qualquer administração para agentes terapêuticos. Estes modos podem incluir administração sistêmica ou local tal como modos de administração oral, nasal, parenteral, intravenosa, transdérmica, subcutânea, vaginal, bucal, retal ou tópica.

[00517] Dependendo do modo pretendido de administração, os compostos ou composições farmacêuticas descritos podem estar forma de dosagem sólida, semissólida ou líquida, tal como, por exemplo, injetáveis, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas de liberação retardada, elixires, tinturas, emulsões, xaropes, pós, líquidos, suspensões ou similares, alguma vezes em dosagens unitárias e consistentes com as práticas farmacêuticas convencionais. Igualmente, eles podem também ser administrados em forma

intravenosa (tanto bolo quanto infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, e todos usando a forma bem conhecida por aqueles versados nas técnicas farmacêuticas.

[00518] Composições farmacêuticas ilustrativas podem incluir comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo um ou mais compostos da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, tais como, porém não limitados a, a) um diluente, por exemplo, água purificada, óleos de triglicerídeos, tais como óleo vegetal hidrogenado ou parcialmente hidrogenado, ou misturas dos mesmos, óleo de milho, azeite de oliva, óleo de girasol, óleo de cártamo, óleos de peixe, tais como EPA ou DHA, ou seus eésteres ou triglicerídeos ou misturas dos mesmos, ácidos graxos de ômega-3 ou derivados dos mesmos, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose, sódio, sacarina, glicose e/ou glicina; b) um lubrificante, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também; c) um aglutinante, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amida, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carbonato de magnésio, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, ceras e/ou polivinilpirrolidona, se desejado; d) um desintegrante, por exemplo, amidos, ágar, metil cellulose, bentonita, goma xantana, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e) absorvente, corante, aromatizante e adoçante; f) um emulsificante ou agente de dispersão, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS ou outros emulsificantes aceitáveis; e/ou g) um agente que realça a absorção do composto tal

como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200,

[00519] Composições líquidas, particularmente injetáveis podem, por exemplo, ser preparadas por dissolução, dispersão, etc. Por exemplo, um ou mais dos compostos descritos são dissolvidos em ou misturados com um solvente farmacologicamente aceitável tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol, e similares, para assim formar uma solução ou suspensão isotônica injetável. Proteínas tais como albumina, partículas de quilomícrons, ou proteínas do soro podem ser usadas para solubilizar o compostos descritos.

[00520] Um ou mais dos compostos descritos ou composições podem também ser formulados como um supositório que pode ser preparado a partir de suspensões ou emulsões graxas; usando polialquilenoglicóis tal como propileno glicol, como o veículo.

[00521] Um ou mais compostos descritos ou composições podem também ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídios, contendo colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas. Em algumas modalidades, uma película de componentes de lipídio é hidratada com uma solução aquosa de fármaco para formar uma camada lipídica que encapsula o fármaco, como descrito, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5,262,564, os teores da qual são pelo presente incorporados por referência.

[00522] Um ou mais compostos descritos ou composições podem também ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais os compostos descritos são acoplados. Os compostos descritos podem também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejável. Tais polímeros podem

incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxietilaspanamidafenol, ou polietileno-oxidopolilisina substituída com resíduos de palmitoíla. Além disso, um ou mais compostos descritos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção de liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros em bloco reticulado ou anfipático de hidrogéis. Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos não são covalentemente ligados a um polímero, por exemplo, um polímero de ácido policarboxílico, ou um poliacrilato.

[00523] Um ou mais compostos descritos ou composições podem ser liberados por administração parental. Administração injetável parental é geralmente usada para injeções e infusões subcutâneas, intramusculares ou intravenosas. Injetáveis podem ser preparados em forma convencional, como soluções ou suspensões líquidas ou forma sólida adequadas para dissolver em líquida antes da injeção.

Regimes de Dosagem da Invenção

[00524] O regime de dosagem utilizando um ou mais dos compostos descritos ou composições podem ser selecionados de acordo com uma variedade de fatores incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a gravidade da condição a ser tratada; a rotina de administração; a função renal ou hepática do paciente; e o composto particular descrito empregado. Um médico ou veterinário versado na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco necessária para prevenir, enfrentar ou interromper o progresso da condição.

[00525] As quantidades de dosagem eficazes dos compostos descritos, quando usadas para os efeitos indicados, podem variar de

cerca de 0,5 mg a cerca de 5000 mg dos compostos descritos conforme necessário para tratar a condição. Composições para uso *in vivo* ou *in vitro* podem conter de cerca de 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, ou 5000 mg dos compostos descritos, ou, em uma faixa de uma quantidade para outra quantidade da lista de doses. Em algumas modalidades, as composições estão na forma de um comprimido que pode ser marcado.

[00526] Se desejado, a dose diária eficaz de um ou mais compostos ou composições desta invenção pode ser administrada como uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em forma de dosagem unitária. Em algumas modalidades desta invenção, um ou mais compostos ou composições desta invenção, ou misturas dos mesmos, podem ser administrados duas ou três vezes diariamente. Em algumas modalidades, um ou mais compostos ou composições desta invenção serão administrados uma vez diariamente.

[00527] Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos ou composições aqui podem ser usados sozinhos ou juntamente ou conjuntamente administrados, ou usados em combinação, com outro tipo de agente terapêutico. Administração conjunta ou uso em combinação pode referir-se a qualquer forma de administração de dois ou mais diferentes compostos ou composições terapêuticos de modo que o segundo composto ou composição seja administrado enquanto o composto ou composição terapêutico anteriormente administrado é ainda eficaz no corpo. Por exemplo, os diferentes compostos ou composições terapêuticos podem ser administrados na mesma formulação ou em uma formulação separada, ou simultaneamente, sequencialmente, ou por dosagem separada dos componentes individuais do tratamento. Em algumas modalidades, os diferentes

compostos ou composições terapêuticos podem ser administrados em um período de uma hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, ou uma semana de um outro. Desse modo, um indivíduo que recebe tal tratamento pode beneficiar-se de um efeito combinado de diferentes compostos ou composições terapêuticos.

Kits

[00528] Em algumas modalidades, esta invenção também fornece uma embalagem farmacêutica ou *kit* compreendendo um ou mais recipientes preenchidos com pelo menos um composto ou composição desta invenção. Opcionalmente associado com tal recipiente(s) pode ser um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo aviso reflete (a) aprovação pela agência de fabricação, uso ou venda para administração humana, (b) orientações quanto ao uso, ou ambos. Em algumas modalidades, o *kit* compreende pelo menos dois recipientes, pelo menos um dos quais contém pelo menos um composto ou composição desta invenção. Em algumas modalidades, o *kit* contém pelo menos dois recipientes, e cada um dos pelo menos dois recipientes contém pelo menos um composto ou composição desta invenção.

[00529] Em algumas modalidades, o *kit* inclui materiais adicionais para facilitar a liberação dos compostos e composições objeto. Por exemplo, o *kit* pode incluir um ou mais de um cateter, tubo, bolsa de infusão, seringa e similares. Em algumas modalidades, os compostos e composições podem ser embalados em uma forma liofilizada, e o *kit* inclui pelo menos dois recipientes: um recipiente compreendendo os compostos ou composições liofilizados e um recipiente compreendendo uma quantidade adequada de água, tampão ou outro líquido adequado para reconstituição do material liofilizado.

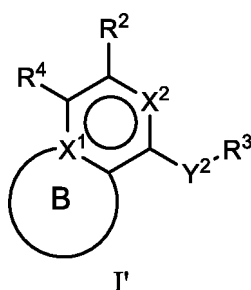
[00530] O precedente se aplica a qualquer um dos compostos,

composições, métodos e usos descritos aqui. Esta invenção especialmente contempla qualquer combinação das características de tais compostos, composições, métodos e usos (sozinhos ou em combinação) com as características descritas para os vários *kits* descritos nesta seção.

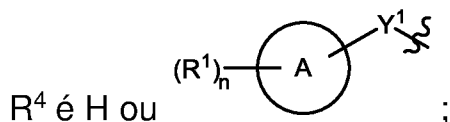
Modalidades Exemplares

[00531] Algumas modalidades desta invenção são Modalidade I, como segue:

[00532] Modalidade I-1. Um composto da fórmula I':



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato ou isômero do mesmo, em que:



[00533] A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-S-$, uma ligação direta, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$, ou $-S(O)-$;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros;

R^2 é $-H$, $-OR^b$, $-NR^5R^6$, $-CN$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C(O)OR^b$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

[00534] R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ alquila, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^3 é, em cada ocorrência, selecionado do grupo que consiste em $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, C_3-C_8 cicloalquila, ou $-(CH_2)_n-R^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila,

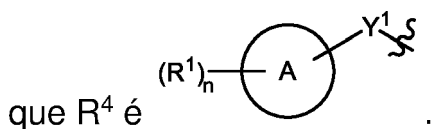
cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[00535] Modalidade I-2, O composto de Modalidade I-1, em que R^4 é $-\text{H}$.

[00536] Modalidade I-3, O composto de Modalidade I-1, em



[00537] Modalidade I-4. O composto de Modalidade I-1 ou I-3, em que A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00538] Modalidade I-5, O composto de Modalidade I-1 ou I-3, em que A é heterocicloalquila monocíclica ou policíclica.

[00539] Modalidade I-6. O composto de Modalidade I-1 ou I-3, em que A é arila monocíclica ou policíclica.

[00540] Modalidade I-7. O composto de Modalidade I-1 ou I-3, em que A é heteroarila monocíclica ou policíclica.

[00541] Modalidade I-8. O composto de any um de Modalidades I-1 ou I-3 a I-7, em que Y^1 é $-\text{S}-$.

[00542] Modalidade I-9. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 ou I-3 a I-7, em que Y^1 é uma ligação direta.

[00543] Modalidade I-10, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-\text{NR}^a-$.

[00544] Modalidade I-11. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-(\text{CR}^a_2)_m-$.

[00545] Modalidade I-12, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-\text{C}(\text{O})-$.

[00546] Modalidade I-13, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-C(R^a)_2NH-$ ou $-(CR^a_2)_mO-$.

[00547] Modalidade I-14. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$, ou $-C(S)N(R^a)-$.

[00548] Modalidade I-15, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, ou $-C(O)N(R^a)O-$.

[00549] Modalidade I-16. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-9, em que Y^2 é $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, ou $-OC(O)O-$.

[00550] Modalidade I-17. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é $-OR^b$.

[00551] Modalidade I-18. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00552] Modalidade I-19. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é $-CN$.

[00553] Modalidade I-20, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma $-C_2-C_6$ alquenila opcionalmente substituída.

[00554] Modalidade I-21. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma $-C_4-C_8$ cicloalquenila opcionalmente substituída.

[00555] Modalidade I-22, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma $-C_2-C_6$ alquinila opcionalmente substituída.

[00556] Modalidade I-23, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

[00557] Modalidade I-24. O composto de qualquer uma das

Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma heterociclila opcionalmente substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00558] Modalidade I-25, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-16, em que R^2 é uma heteroarila opcionalmente substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00559] Modalidade I-26. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25, em que R^a é $-H$.

[00560] Modalidade I-27. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25, em que R^a é $-OH$.

[00561] Modalidade I-28. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25, em que R^a é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

[00562] Modalidade I-29. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25, em que R^a é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00563] Modalidade I-30, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-29, em que R^b é $-H$.

[00564] Modalidade I-31. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-29, em que R^b é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00565] Modalidade I-32, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-29, em que R^b é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

[00566] Modalidade I-33, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-29, em que R^b é uma $-C_2-C_6$ alquenila opcionalmente substituída.

[00567] Modalidade I-34. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-29, em que R^b é uma heterociclila opcionalmente

substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00568] Modalidade I-35, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-34, em que R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00569] Modalidade I-36. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-34, em que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00570] Modalidade I-37. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-34, em que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00571] Modalidade I-38. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-34, em que R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00572] Modalidade I-39. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25 ou I-30 a I-34, em que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00573] Modalidade I-40, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25 ou I-30 a I-34, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar uma opcionalmente substituída heterociclo policíclico de 3 a 12 membros.

[00574] Modalidade I-41. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-25 ou I-30 a I-34, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um anel espiro-heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00575] Modalidade I-42, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que X^1 é N e X^2 é N.

[00576] Modalidade I-43, O composto de qualquer uma das

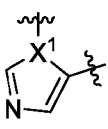
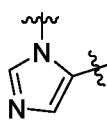
Modalidades I-1 a I-41, em que X^1 é N e X^2 é CH.

[00577] Modalidade I-44. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que X^1 é C e X^2 é N.

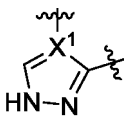
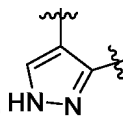
[00578] Modalidade I-45, O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que X^1 é C e X^2 é CH.

[00579] Modalidade I-46. O composto de qualquer uma das Modalidades anteriores, em que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila monocíclica de 3 a 12 membros.

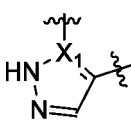
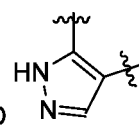
[00580] Modalidade I-47. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que B, incluindo os átomos nos pontos de

ligação, é  e X^1 é N, desse modo formando .

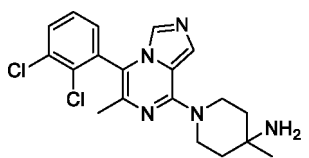
[00581] Modalidade I-48. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que B, incluindo os átomos nos pontos de

ligação, é  e X^1 é C, desse modo formando .

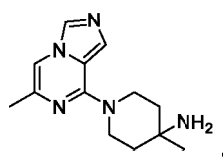
[00582] Modalidade I-49. O composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-41, em que B, incluindo os átomos nos pontos de

ligação, é  e X^1 é C, desse modo formando .

[00583] Modalidade I-50, Um composto que é



[00584] Modalidade I-51. Um composto que é



[00585] Modalidade I-52, Uma composição farmacêutica

compreendendo um composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-51 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00586] Modalidade I-53, Um método de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-51.

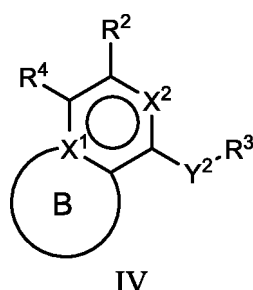
[00587] Modalidade I-54. O método of Modalidade I-53, em que a doença é selecionada de Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon.

[00588] Modalidade I-55, Um composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-51 para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

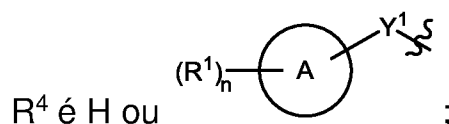
[00589] Modalidade I-56. Uso de um composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-51 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

[00590] Algumas modalidades desta invenção são Modalidade II, como segue:

[00591] Modalidade II-1. Um composto da fórmula IV:



ou um sal farmacêuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato ou isômero do mesmo, em que:



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila

monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, contanto que a

heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8 cicloalquenila, $-C_2$ - C_6 alquinila, $-C_3$ - C_8 cicloalquila, $-OH$, $-OR^5$, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, ou $-CO_2R^5$, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é $-S-$, uma ligação direta, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$, ou $-S(O)-$;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1$ - C_6 alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8 cicloalquenila, $-C_2$ - C_6 alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C_3$ - C_8 cicloalquila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^{a_2})_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^{a_2})_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, ou $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{NH}_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{OH}$, halogênio, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila, ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo

monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[00592] Modalidade II-2, O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-NR^a-$.

[00593] Modalidade II-3, O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$.

[00594] Modalidade II-4. O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-C(O)-$.

[00595] Modalidade II-5, O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-C(R^a)_2NH-$ ou $-(CR^{a_2})_mO-$.

[00596] Modalidade II-6. O composto de Modalidade II-1, em

que Y^2 é $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$, ou $-C(S)N(R^a)-$.

[00597] Modalidade II-7. O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, ou $-C(O)N(R^a)O-$.

[00598] Modalidade II-8. O composto de Modalidade II-1, em que Y^2 é $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, ou $-OC(O)O-$.

[00599] Modalidade II-9. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^a é $-H$.

[00600] Modalidade II-10, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^a é $-OH$.

[00601] Modalidade II-11. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^a é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

[00602] Modalidade II-12, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^a é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00603] Modalidade II-13, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-12, em que R^b é $-H$.

[00604] Modalidade II-14. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-12, em que R^b é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00605] Modalidade II-15, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-12, em que R^b é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

[00606] Modalidade II-16. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-12, em que R^b é uma $-C_2-C_6$ alquenila opcionalmente substituída.

[00607] Modalidade II-17. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-12, em que R^b é uma heterociclila opcionalmente

substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

[00608] Modalidade II-18. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-17, em que R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

[00609] Modalidade II-19. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-17, em que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00610] Modalidade II-20, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-17, em que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00611] Modalidade II-21. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-17, em que R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00612] Modalidade II-22, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00613] Modalidade II-23, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00614] Modalidade II-24. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-8, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente

substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00615] Modalidade II-25, O composto de Modalidade II-22 ou II-23, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

[00616] Modalidade II-26. O composto de qualquer uma das Modalidades II-22, II-23, ou II-25, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

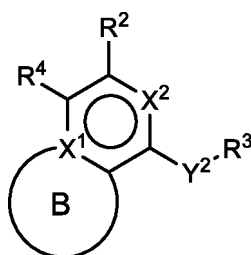
[00617] Modalidade II-27. O composto de qualquer uma das Modalidades II-22, II-23, II-25, ou II-26, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

[00618] Modalidade II-28. O composto de Modalidade II-24, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

[00619] Modalidade II-29. O composto de Modalidade II-24 ou II-28, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

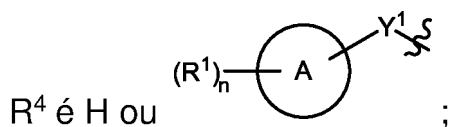
[00620] Modalidade II-30, O composto de qualquer uma das Modalidades II-24, II-28, ou II-29, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

[00621] Modalidade II-31. O composto de Modalidade II-1, em que o composto de fórmula IV é um composto de fórmula IV-Q:



IV-Q

ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato ou isômero do mesmo, em que:



A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5

a 12 membros, contanto que a heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$;

Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH ;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$

ou $-C_1-C_6$ alquila;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

[00622] Modalidade II-32, O composto de Modalidade II-31, em que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2$,

[00623] Modalidade II-33, O composto de Modalidade II-31, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00624] Modalidade II-34. O composto de Modalidade II-31, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00625] Modalidade II-35, O composto de Modalidade II-32 ou II-33, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

[00626] Modalidade II-36. O composto de qualquer uma das Modalidades II-32, II-33, ou II-35, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

[00627] Modalidade II-37. O composto de qualquer uma das

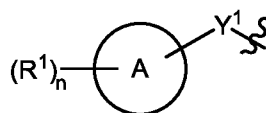
Modalidades II-32, II-33, II-35, ou II-36, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

[00628] Modalidade II-38. O composto de Modalidade II-34, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

[00629] Modalidade II-39. O composto de Modalidade II-34 ou II-38, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

[00630] Modalidade II-40, O composto de qualquer uma das Modalidades II-34, II-38, ou II-39, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

[00631] Modalidade II-41. O composto qualquer uma das



Modalidades II-1 a II-40, em que R^4 é

[00632] Modalidade II-42, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-41, em que A é arila monocíclica ou policíclica.

[00633] Modalidade II-43, O composto de Modalidade II-42, em que A é fenila.

[00634] Modalidade II-44. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-41, em que A é heteroarila monocíclica ou policíclica.

[00635] Modalidade II-45, O composto de Modalidade II-44, em que A é piridinila.

[00636] Modalidade II-46. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-45, em que Y^1 é $-S-$.

[00637] Modalidade II-47. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-45, em que Y^1 é uma ligação direta.

[00638] Modalidade II-48. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio.

[00639] Modalidade II-49. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$.

[00640] Modalidade II-50, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$.

[00641] Modalidade II-51. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$.

[00642] Modalidade II-52, O composto de Modalidade II-48 ou II-51, em que R^5 é $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila.

[00643] Modalidade II-53, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio.

[00644] Modalidade II-54. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$.

[00645] Modalidade II-55, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-47, em que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

[00646] Modalidade II-56. O composto de qualquer uma das Modalidades II-49, II-50, ou II-54, em que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila.

[00647] Modalidade II-57. O composto de Modalidade II-56, em que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

[00648] Modalidade II-58. O composto de Modalidade II-56, em que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00649] Modalidade II-59. O composto qualquer uma das Modalidades II-1 a II-40, em que R^4 é $-H$.

[00650] Modalidade II-60, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é -OH.

[00651] Modalidade II-61. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que the alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$.

[00652] Modalidade II-62, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é metila.

[00653] Modalidade II-63, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é $-NR^5R^6$.

[00654] Modalidade II-64. O composto de Modalidade II-63, em que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, -H.

[00655] Modalidade II-65, O composto de Modalidade II-63, em que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

[00656] Modalidade II-66. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é -H.

[00657] Modalidade II-67. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-59, em que R^2 é $-NH_2$,

[00658] Modalidade II-68. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-67, em que X^1 é N e X^2 é N.

[00659] Modalidade II-69. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-67, em que X^1 é N e X^2 é CH.

[00660] Modalidade II-70, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-67, em que X^1 é C e X^2 é N.

[00661] Modalidade II-71. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-67, em que X^1 é C e X^2 é CH.

[00662] Modalidade II-72, O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-71, em que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que

cada heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00663] Modalidade II-73. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-71, em que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é heterociclo policíclico de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00664] Modalidade II-74. O composto de Modalidade II-72 ou II-73, em que o heterociclo B é substituído com um ou mais oxo.

[00665] Modalidade II-75. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-71, em que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que cada heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00666] Modalidade II-76. O composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-71, em que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00667] Modalidade II-77. O composto de Modalidade II-75 ou II-76, em que a heteroarila B é substituída com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

[00668] Modalidade II-78. O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-77, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-OH$.

[00669] Modalidade II-79. O composto de qualquer uma das

Modalidades II-75 a II-78, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais -NH_2 ,

[00670] Modalidade II-80, O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-79, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH}_2$,

[00671] Modalidade II-81. O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-80, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{OH}$.

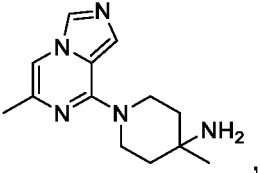
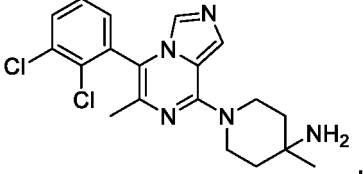
[00672] Modalidade II-82, O composto de Modalidade II-80 ou II-81, em que n é 1.

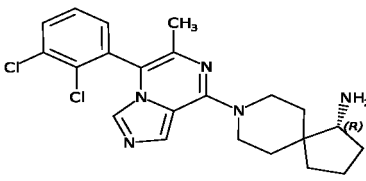
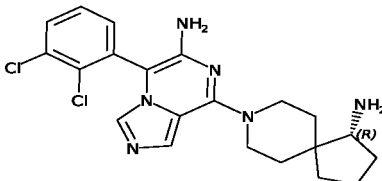
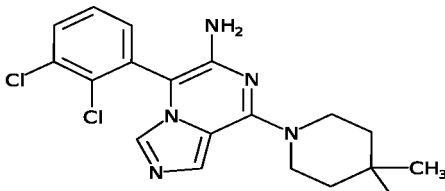
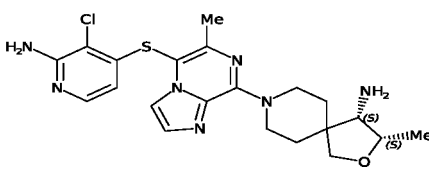
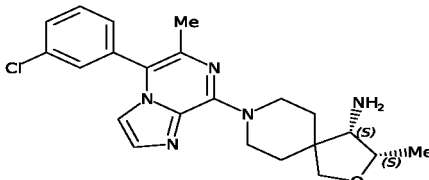
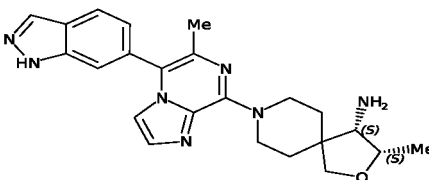
[00673] Modalidade II-83, O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-82, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais -CF_3 ,

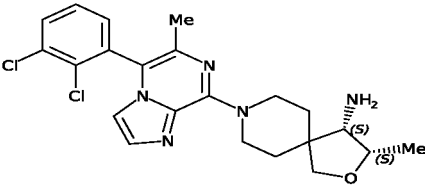
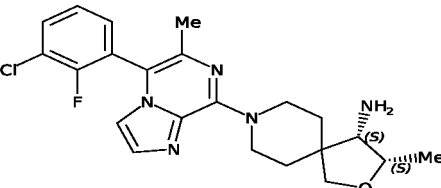
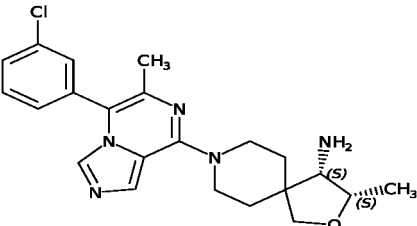
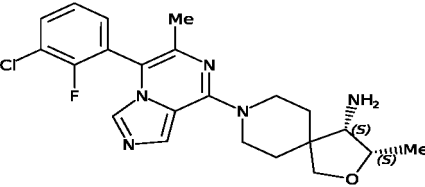
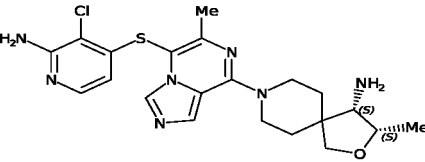
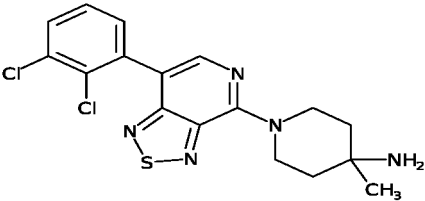
[00674] Modalidade II-84. O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-83, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais -CHF_2 ,

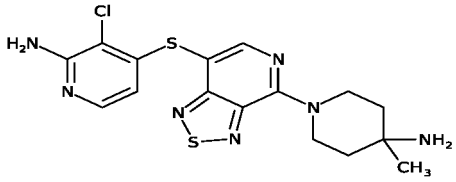
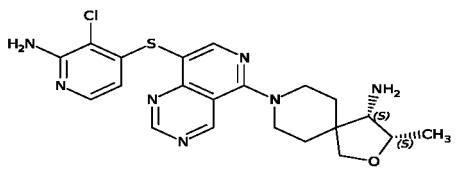
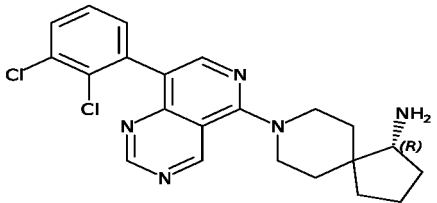
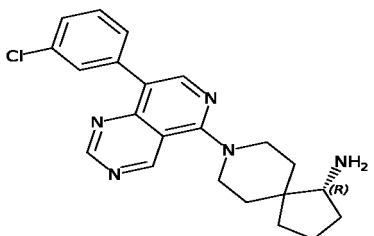
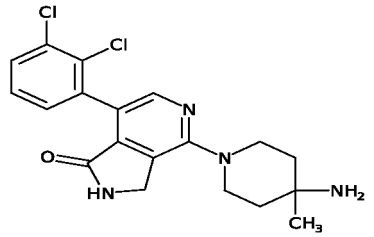
[00675] Modalidade II-85, O composto de qualquer uma das Modalidades II-75 a II-84, em que a heteroarila B é substituída com um ou mais $\text{-CH}_2\text{F}$.

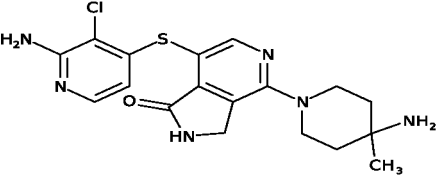
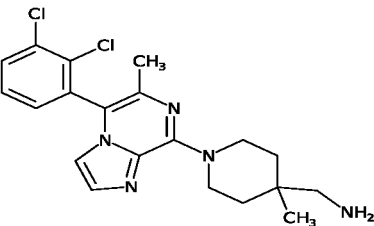
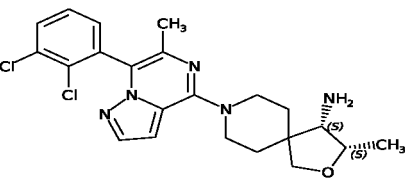
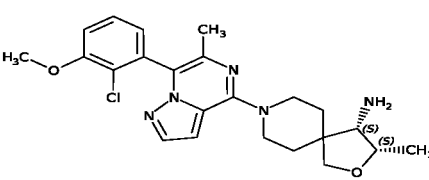
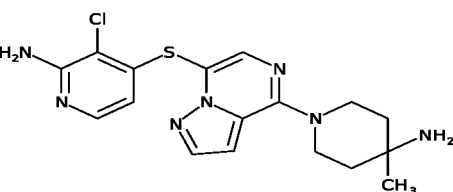
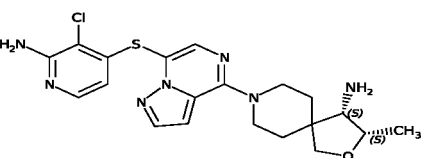
[00676] Modalidade II-86. Um composto selecionado do grupo que consiste em:

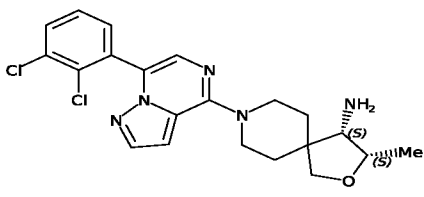
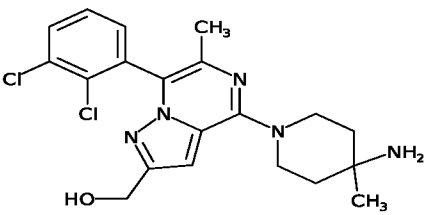
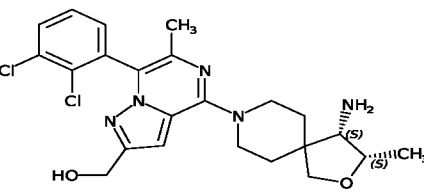
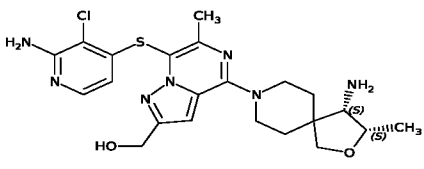
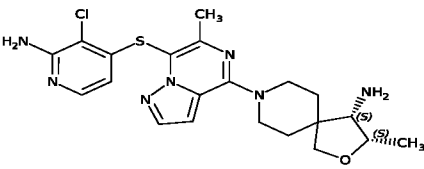
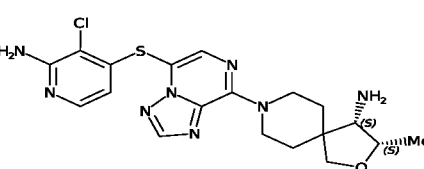
1	
2	

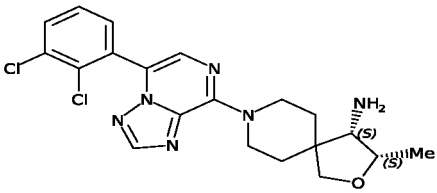
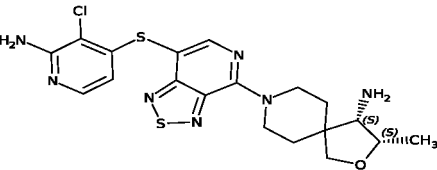
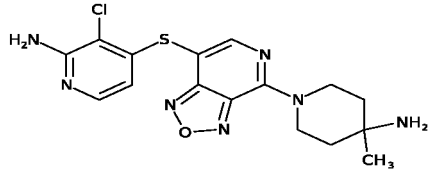
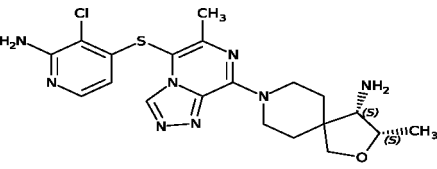
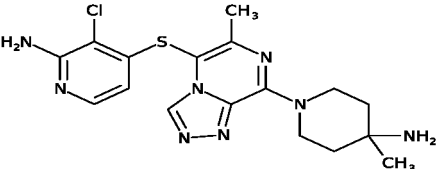
3	 ,
4	 ,
5	 ,
6	 ,
7	 ,
8	 ,

9	 ,
10	 ,
11	 ,
12	 ,
13	 ,
14	 ,

15	 <chem>Nc1cc(Cl)cc(Sc2nc3nc(N4CCCCC4C)nn3)n2</chem>
16	 <chem>C[C@H]1OCC[C@H]1N2CCCCC2c3nc4nc(Sc5cc(Cl)cc(N)n5)nn4n3</chem>
17	 <chem>N[C@H]1CCCC1N2CCCCC2c3nc4cc(Cl)c(Cl)cc4n3</chem>
18	 <chem>N[C@H]1CCCC1N2CCCCC2c3nc4cc(Cl)ccn43</chem>
19	 <chem>C[C@H]1CCCC1N2CCCCC2c3nc4cc(Cl)c(Cl)cc4n3C(=O)N2</chem>

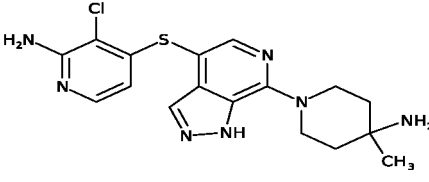
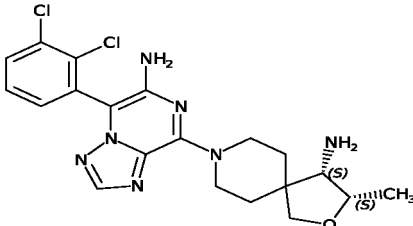
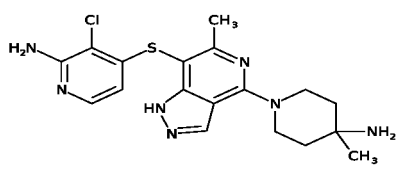
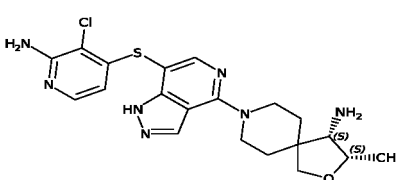
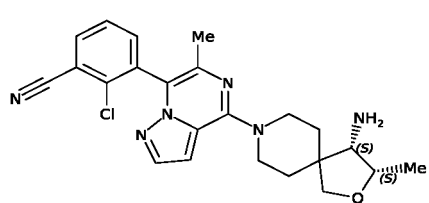
20	 <chem>Nc1cc(Cl)nc(c1)S2C(=O)N[C@H]3C(=N2)N(C3)C4CCN(C4)C</chem>
21	 <chem>Cc1c(Cl)c(Cl)ccc1-c1cc2c(n1)nc(N3CC[C@H](C)CC3)n2</chem>
22	 <chem>Cc1c(Cl)c(Cl)ccc1-c1cc2c(n1)nc(N3CC[C@H](C)CC3)nc2</chem>
23	 <chem>COc1cc(Cl)c(C)c(c1)-c1cc2c(n1)nc(N3CC[C@H](C)CC3)nc2</chem>
24	 <chem>Nc1cc(Cl)nc(c1)S2C(=O)N[C@H]3C(=N2)N(C3)C4CCN(C4)C</chem>
25	 <chem>Nc1cc(Cl)nc(c1)S2C(=O)N[C@H]3C(=N2)N(C3)C4CCN(C4)C</chem>

26	 ,
27	 ,
28	 ,
29	 ,
30	 ,
31	 ,

32	 ,
33	 ,
34	 ,
35	 ,
36	 ,

37	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N(C)CCN</chem>
38	 <chem>C[C@H](N)[C@H]1CCN(C1c2nc3c(ncn3c2c4cc(Cl)c(Cl)cc4)C)O</chem>
39	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N(C)CCN</chem>
40	 <chem>C[C@H](N)[C@H]1CCN(C1c2nc3c(ncn3c2c4cc(Cl)c(Cl)cc4)C)O</chem>
41	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N(C)CCN</chem>
42	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N(C)CCN</chem>

43	 ,
44	 ,
45	 ,
46	 ,
47	 ,

48	
49	
50	
51	
52	

ou um sal farmacologicamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero de qualquer um dos anteriores.

[00677] Modalidade II-87. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-86, ou um sal farmacologicamente aceitável, profármaco, solvato,

hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00678] Modalidade II-88. Um método de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo.

[00679] Modalidade II-89. O método de Modalidade II-88, em que a doença é selecionada de Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon.

[00680] Modalidade II-90, Um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, para uso como um medicamento.

[00681] Modalidade II-91. Um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

[00682] Modalidade II-92, Uso de um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

[00683] Modalidade II-93, Um método de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma

quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de Modalidade II-87.

[00684] Modalidade II-94. O método of Modalidade II-93, em que a doença é selecionada de Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon.

[00685] Modalidade II-95, Uma composição farmacêutica de Modalidade II-87 para uso como um medicamento.

[00686] Modalidade II-96. Uma composição farmacêutica de Modalidade II-87 para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00687] Modalidade II-97. Uso de uma composição farmacêutica de Modalidade II-87 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

Exemplos

[00688] A invenção é também ilustrada pelos seguintes exemplos e exemplos de síntese, que não devem ser construídos como limitantes desta invenção no escopo ou espírito para os procedimentos específicos descritos aqui. Deve-se entender que os exemplos são fornecidos para ilustrar certas modalidades e que nenhuma limitação ao escopo da invenção é pretendida pelo presente documento. Deve-se entender também que o recurso pode usado para outras várias modalidades, modificações e equivalentes das mesmas que pode sugerir-se para aqueles versados na técnica sem afastar-se do espírito da presente invenção e/ou escopo das reivindicações anexas.

[00689] As definições usadas nos seguintes exemplos e em outro lugar aqui são:

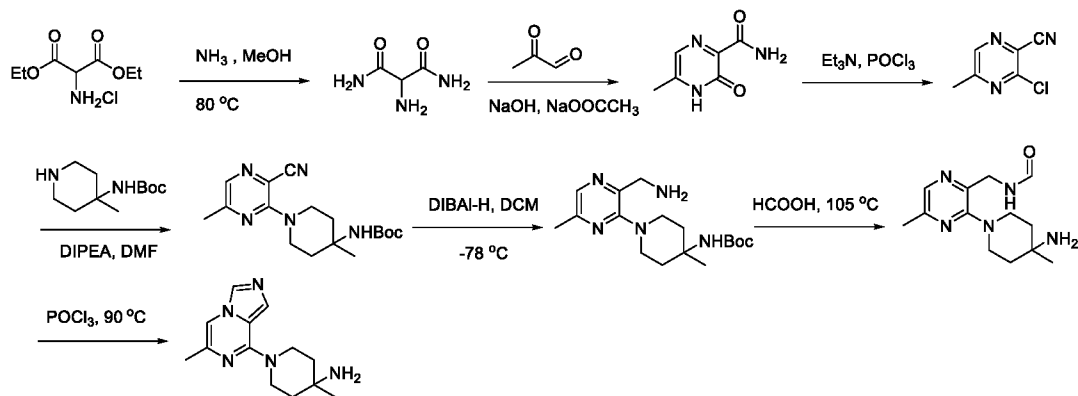
CH₂Cl₂, DCM

Cloreto de metileno, Diclorometano

CH ₃ CN, MeCN	Acetonitrila
CuI	Iodeto de cobre (I)
DIPEA	Di-isopropiletil amina
DMF	N,N-Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etila
hr ou h	Hora
H ₂ O	Água
HCl	Ácido hidrolórico
K ₃ PO ₄	Fosfato de potássio (tribásico)
MeOH	Metanol
Min	Minuto
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sódio
NBS	N-bromossuccinimida
NMP	N-metil pirrolidona
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'- Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
POCl ₃	Oxiclureto de fósforo

Exemplo 1.

Síntese de 4-metil-1-(6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)piperidin-4-amina.



Etapa 1.

[00690] A uma solução de cloridrato de dietilaminomalonato (25 g,

0,12 mol) em água (20 mL) foi adicionado carbonato de hidrogênio de sólido sólido até o pH > 7. Após extração com acetato de etila, a fase orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em uma solução de amônia metanólica (6M, 300 mL) e a mistura de reação foi aquecida em um reator de pressão elevada a 80°C durante a noite. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi lavado sucessivamente com metanol e dietil éter para fornecer aminomalonamida (10 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (s, 3H), 7,25 (s, 3H), 3,76 (s, 1H).

Etapa 2.

[00691] Bissulfeto de sódio (24 g, 0,23 mol) foi adicionado a 25 mL de solução de metilglioxal a 40% seguido por adição gradual de 86 mL de água contendo hidróxido de sódio (0,86 g, 0,021 mol). A solução foi aquecida para 80°C durante uma hora, aminomalonamida (18 g, 0,15 mol) foi adicionado e a temperatura da solução mantida a 80°C durante mais duas horas com agitação. Acetato de sódio (32,78 g, 0,4 mol) foi adicionado, a solução resfriada para 20°C e 25 mL de peróxido de hidrogênio a 30% adicionado gradualmente com agitação a 60-65°C. Após resfriar para temperatura ambiente, o produto foi removido, lavado com água fria para fornecer 5-metil-3-oxo-3,4-di-hidropirazina-2-carboxamida (8.5 g, 36%) que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 3.

[00692] 5-Metil-3-oxo-3,4-di-hidropirazina-2-carboxamida (2,0 g, 0,013 mol), foi suspensa em Et_3N (3,63 mL, 0,026 mol), resfriada para 0°C e reagida com 36,5 mL de POCl_3 . A mistura foi aquecida até refluxo durante 2 hr e concentrada sob pressão reduzida. O óleo preto resultante foi extraído com éter (5×50 mL), e os extratos combinados foram tratados com Na_2CO_3 a 10% (150 mL). As camadas orgânicas

foram separadas, lavadas com água e salmoura, secas (Na_2SO_4), e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer 3-cloro-5-metilpirazina-2-carbonitrila (1,5 g, 75%) como um sólido fofo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Etapas 4.

[00693] 3-Cloro-5-metilpirazina-2-carbonitrila (1,1 g, 0,007 mol) foi dissolvida em DMF anidro (11 mL) e DIPEA (3,74 mL, 0,021 mol) foi adicionado. Após agitação durante 30 min em temperatura ambiente, (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (1,84 g, 0,008 mol) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida diluída com EtOAc e extraída com NaCl a 2% (aq.). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O produto desejado foi purificado por meio de cromatografia de coluna (DCM/acetona 97:3) para produzir *N*-[1-(3-ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *tert*-butila como um sólido amarelo claro (2,14 g, 90%), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (s, 1H), 6,67 (bs, 1H), 3,96 (dt, $J = 13,7, 4,3$ Hz, 2H), 3,39 (dd, $J = 13,4, 10,3$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 1,51 (ddd, $J = 14,1, 10,6, 3,9$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Etapas 5.

[00694] *N*-[1-(3-ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *tert*-butila (1 g, 0,003 mol) foi dissolvido em DCM anidro (20 mL) e resfriado para -78°C e 1 M de DIBAL-H em hexanos (9 mL, 0,009 mol) foi adicionado em pequenas porções. Após uma hora, a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e solução saturada de NH_4Cl (4 mL) e solução saturada de tartarato de potássio de sódio (30 mL) foram adicionados. Esta solução foi agitada até as camadas orgânicas e de se separarem. A

camada de água foi removida e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer N-{1-[3-(aminometil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila bruto (1 g, 100%) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 3H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 – 2,10 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 6.

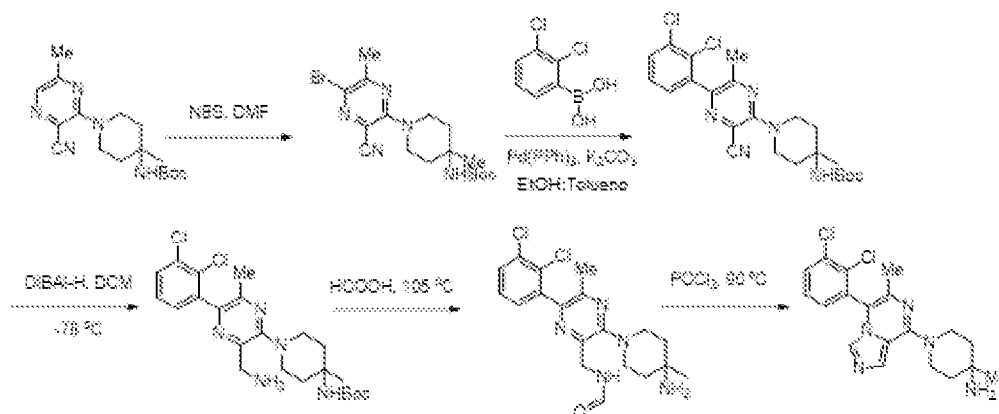
[00695] N-{1-[3-(aminometil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila (0,88 g, 0,002 mol) foi dissolvido em ácido fórmico (17,6 mL) e agitado a 105°C durante duas horas. Ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida e o óleo vermelho obtido foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi removida e a fase aquosa foi basificada com NaHCO_3 (aq.) para pH 11, em seguida extraída com mistura de álcool isopropílico e clorofórmio 1:3 (4×50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O produto desejado foi purificado por meio de cromatografia de coluna (MeOH com NH_3 3M/DCM de 0:100 a 3:97) para fornecer 4-metil-1-{6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il}piperidin-4-amina como um óleo amarelo (0,224 g, 25%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,19 (ddd, $J = 12,7, 9,0, 3,5$ Hz, 2H), 3,13 – 3,04 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,57 (ddd, $J = 12,9, 9,1, 3,8$ Hz, 2H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,10 (s, 3H).

Etapa 7.

[00696] 4-Metil-1-{6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il}piperidin-4-amina (0,2 g, 0,55 mmols) foi suspensa em POCl_3 (10 mL) e agitada a 90°C durante duas horas. POCl_3 foi removido sob pressão reduzida e o sólido obtido foi dividido entre água e DCM. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi lavada com NaHCO_3 (aq.), e extraída

com mistura de álcool isopropílico e clorofórmio 1:3, As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de TLC preparativa (1000 microns) (MeOH com 3M a NH_3 /DCM 8:92; desenvolvido $\times 2$) resultou em 4-metil-1-(6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)piperidin-4-amina como óleo amarelo (16,6 mg, 9%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 2,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 4H), 1,09 (s, 3H); LC-EM (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5$: 246.2; encontrada 246,3,

Exemplo 2, Síntese de 1-(5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-4-amina.



Etapa 1.

[00697] *N*-[1-(3-ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *terc*-butila (1 g, 0,003 mol) foi dissolvido em DMF anidroso (15 mL) e o frasco de reação foi protegido da luz com folha de alumínio. A mistura de reação foi resfriada para 0°C e NBS foi adicionado (0,8 g, 0,004 mol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 72 hrs e em seguida lavada com água e EtOAc. A fase orgânica foi extraída com NaCl a 10% (aq.) (3×100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida para fornecer *N*-[1-(5-bromo-3-

ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *terc*-butila como um sólido amarelo claro (1 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6,69 (s, 1H), 4,00 (dt, $J = 14,1, 4,2$ Hz, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,50 (ddd, $J = 14,0, 10,7, 3,9$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (s, 3H). UPLC $[\text{M}+1] = 409,9$.

Etapla 2.

[00698] *N*-[1-(5-bromo-3-ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *terc*-butila (0,2 g, 49 mmols) foi suspenso em EtOH (6,6 mL) e tolueno (5 mL) e a solução recebida foi desgaseificada com argônio durante 15 min. Em seguida, K_2CO_3 (0,34 g, 0,002 mol) seguido por ácido 2,3-diclorofenilborônico (0,1 g, 53 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi desgaseificada durante mais 15 min e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) foi adicionado (0,03 g, 2 mmols). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi dividido entre água e DCM. A camada aquosa foi extraída com DCM (2×100 mL). A purificação com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila 4:1) resultou em *N*-{1-[3-ciano-5-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila como um sólido amarelo claro (0,35 g, 10%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,78 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); UPLC $[\text{M}+1] = 475,55$,

Etapla 3.

[00699] *N*-{1-[3-ciano-5-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila (0,04 g, 8,4 mmols) foi dissolvido em DCM anidroso (2 mL) sob Ar, resfriado para -78°C e DIBAL-H 1 M em hexanos (0,3 mL, 25,1 mmols) foi adicionado em pequenas porções. Após 1 hr, a mistura de reação foi deixada aquecer

para temperatura ambiente e solução saturada de NH_4Cl (1 mL) e solução saturada de tartarato de potássio de sódio (7 mL) foram adicionadas. A solução resultante foi agitada até as camadas orgânicas e de água se separarem. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o *N*-{1-[3-(aminometil)-5-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *tert*-butila bruto (0,03 g, 75%) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,73 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (m, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 2,17 – 2,12 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,29 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H); UPLC $[\text{M}+1] = 480,15$,

Etapa 4.

[00700] *N*-{1-[3-(aminometil)-5-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *tert*-butila (0,08 g, 16,6 mmols) foi dissolvida em ácido fórmico (1,6 mL) e agitada a 105°C durante duas horas. Ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida, e o óleo vermelho resultante foi dividido entre água e DCM. Uma fase aquosa foi basificada com NaHCO_3 (aq.) para pH 11, em seguida extraída com mistura de álcool isopropílico e clorofórmio 1:3 (4×50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO_4 , e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por TLC preparativa (MeOH com NH_3 3M/DCM 4:96) resultou em *N*-{[3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpirazin-2-il]metil}formamida (0,017 g, 25%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,66 – 1,47 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), UPLC $[\text{M}+1] = 409,5$,

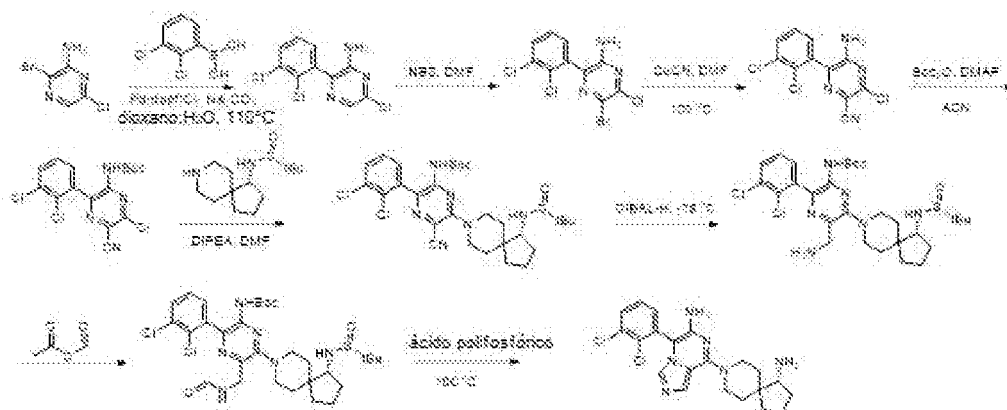
Etapas 5.

[00701] *N*-{[3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpirazin-2-il]metil}formamida (0,017 g, 4,2 mmols) foi suspensa em POCl₃ (1 mL) e agitada a 90°C durante duas horas, em seguida em temperatura ambiente durante a noite. POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. A purificação por preparative HPLC resultou em 3,4 mg (21%) de 1-(5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,64 – 7,50 (m, 3H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,82 – 3,72 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,76 – 1,61 (m, 4H), 1,34 – 1,19 (m, 3H); LC-EM (ESI) m/z: [M + H] calculada para C₁₉H₂₂Cl₂N₅: 390,1; encontrada 390,3,

Exemplo 3, Síntese de (1*R*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina.

[00702] (1*R*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina foi sintetizada de maneira similar ao Exemplo 2, exceto que *N*-[1-(3-ciano-6-metilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *terc*-butila foi substituído com (*R*)-(8-azaspiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *terc*-butila. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,16 (m, 8H). LC-EM (ESI) m/z: [M + H] calculada para C₂₂H₂₆Cl₂N₅: 431,3; encontrada 431,5

Exemplo 4. Síntese de (1*R*)-8-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina.



Etapa 1.

[00703] 3-Bromo-6-cloropirazina-2-amina (5,00 g, 24.0 mmols) e $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (20,6 g, 72,0 mmols) foram suspensos em mistura de dioxano:água, 4:1. O solvente foi desgaseificado passando argônio através dele e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,88 g, 1,20 mmols) foi adicionado. A reação foi realizada 6 horas a 110°C. A mistura de reação foi filtrada através de almofada de celite (AcOEt). O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (hexano:AcOEt, 9:1 -> 4:1) para fornecer 4,63 g (70%) de 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H). LC-EM (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ encontrada 275,7.

Etapa 2.

[00704] 6-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina (1,8 g, 6,56 mmols) foi dissolvida em DMF, em seguida resfriada para 0°C. Nesta temperatura, NBS (1,75 g, 9,83 mmols) em uma porção foi adicionado. A reação foi realizada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre DCM e água e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura. Em seguida, as fases de água combinadas foram extraídas com DCM. As fases orgânicas

combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 2,14 g (92%) de 5-bromo-6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*6) δ 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 6,92 (s, 2H).

Etapas 3.

[00705] 5-Bromo-6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina (2,14 g, 6,05 mmols) foi dissolvida em DMF anidro, em seguida CuCN (1,09 g, 12,1 mmols) foi adicionado. A reação foi realizada durante a noite a 100°C. A mistura de reação foi filtrada através de almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto (3,2 g, 176%) foi usado na etapa seguinte sem a purificação. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*6) δ 7,97 (s, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 2H). LC-EM (ESI) *m/z*: [M - H] encontrada 498,6 (ionização negativa).

Etapas 4.

[00706] 5-Amino-3-cloro-6-(2,3-diclorofenil)pirazina-2-carbonitrila (1,81 g, 6,04 mmols) foi suspensa em ACN, em seguida Boc₂O (4,62 g, 21,2 mmols) foi adicionado seguido por DMAP (0,04 g, 0,30 mmols). A reação foi realizada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida a porção de DMAP (0,22 g, 1,81 mmols) foi adicionada. A reação foi continuada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi adsorvido em sílica-gel para purificação. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 1,09 g (45%) de N-[6-cloro-5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*6) δ 10,65 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). LC-EM (ESI) *m/z*: [M - H] encontrada 398,5 (ionização negativa).

Etapas 5.

[00707] N-[6-cloro-5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila (1,09 g, 2,73 mmols) e DIPEA (1,43 mL, 8,18 mmols) foram dissolvidos em DMF anidro. Após 15 minutos, N-{8-azaspiro[4.5]decan-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,78 g, 3,00 mmols) foi adicionada e a reação foi realizada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre AcOEt e água. A camada de água separada foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila (1,18 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 3H), 2,01 – 1,82 (m, 4H), 1,76 – 1,61 (m, 3H), 1,53 – 1,45 (m, 1H), 1,42 – 1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), LC-EM (ESI) *m/z*: [M + H] encontrada 622,9.

Etapas 6.

[00708] N-[5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila (0,50 g, 0,80 mmols) foi dissolvido em DCM anidro e resfriado para -78°C. Uma solução a 1 M de DIBAL-H em hexano (2,41 mL, 2,41 mmols) foi adicionada gota a gota e a reação foi realizada a -78°C durante duas horas e mistura foi deixada aquecer para 0°C. A reação foi em seguida extinta por adição de NaHCO₃ saturado aquoso, seguido por sal de Rochelle saturado aquoso. Esta mistura resultante foi agitada até as camadas orgânicas e de água se separem. A camada aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão

reduzida para fornecer o N-[5-(aminometil)-3-(2,3-diclorofenil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila bruto (0,48 g, 95% de produção) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 5,06 – 4,88 (m, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,20 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,91 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 2,14 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,69 – 1,50 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), LC-EM (ESI) m/z: [M + H] encontrada 626,6.

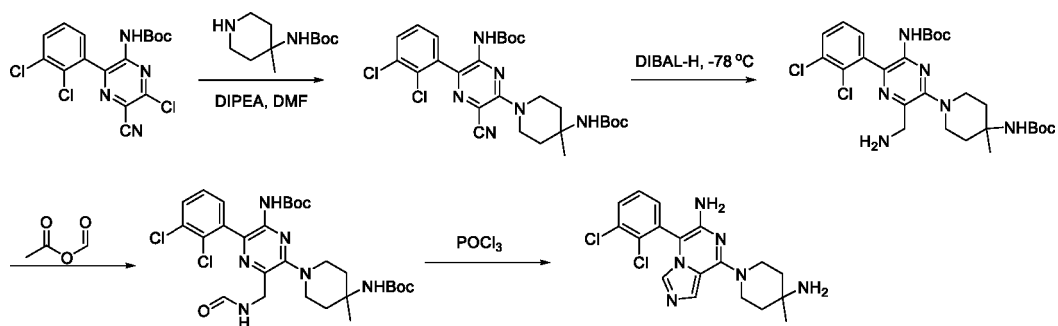
Etapas 7.

[00709] N-[5-(aminometil)-3-(2,3-diclorofenil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (0,48 g, 0,77 mmols) foi dissolvido em DCM anidro e resfriado para 0°C. Anidrido fórmico acético (0,39 mL, 5,37 mmols) foi adicionado gota a gota e a reação foi deixada agitar durante a noite a 4°C. Água (5 mL) foi adicionada, as camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 0,27 g (54%) de N-[3-(2,3-diclorofenil)-5-(formamidometil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 4,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,94 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 1,58 – 1,52 (m, 1H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,14 (s, 9H). LC-EM (ESI) m/z: [M + H] encontrada 654,8.

Etapla 8.

[00710] N-[3-(2,3-diclorofenil)-5-(formamidometil)-6-[(1*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila (0,10 g, 0,15 mmols) foi misturado com ácido polifosfórico (1,00 g, 10,2 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C e reação foi realizada nesta temperatura durante uma hora. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa resultou em (1*R*)-8-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina como um sal de formiato. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,49 (s, 3H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,45 – 4,25 (m, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,14 – 1,96 (m, 5H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 2H). LC-EM (ESI) *m/z*: [M+1]⁺ calculada para C₂₁H₂₅N₆Cl₂: 431,1; encontrada 431,2,

Exemplo 5, Síntese de 1-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-amina.

**Etapla 1.**

[00711] N-[6-cloro-5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *terc*-butila (0,7 g, 1,75 mmols) e DIPEA (0,92 mL, 5,25 mmols) foram dissolvidos em DMF anidro. Após 15 minutos, (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (0,45 g, 0,21 mmols) foi adicionado e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaCl a 5%. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄,

filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (0,99 g, 99%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (dd, *J* = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,63 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (s, 12H).

Etapas 2,

[00712] *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-ciano-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (0,83 g, 1,44 mmols) foi secado durante a noite em uma bomba a vácuo e dissolvido em DCM anidro. A solução foi resfriada para -60°C e 1 M DIBAL-H em hexano (10 mL, 10,1 mmols) foi adicionado gota a gota. A reação foi realizada a -30°C durante 4 horas. Após este tempo, a mistura de reação foi deixada aquecer para 0°C. A reação foi em seguida extinta por adição de NH₄Cl saturado aquoso, seguido por tartarato de potássio de sódio saturado aquoso. Esta mistura resultante foi agitada até as camadas orgânicas e de água se separarem. A camada de água foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para fornecer *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-(aminometil)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila bruto (0,6 g, 71% de produção) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 – 7,55 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 3H). LC-EM (ESI) *m/z*: [M + H] encontrada 582,4.

Etapas 3.

[00713] *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-(aminometil)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (0,6 g, 1,38 mmols) foi dissolvido em DCM anidro e resfriado para 0°C em banho gelado.

Anidrido fórmico acético (0,70 mL, 9,63 mmols) foi adicionado gota a gota e a reação foi continuada durante a noite a 4°C. A reação foi extinta por adição de água. As camadas foram separadas e a fase aquosa seguinte foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 0,30 g (36%) *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-(formamidometil) pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 3H), 3,10 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,70 – 1,54 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (s, 3H). LC-EM (ESI) m/z: [M + H] encontrada 610,2,

Etapas 4.

[00714] *N*-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-(formamidometil) pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (0,15 g, 0,25 mmols) foi misturado com POCl₃ (1,5 mL, 16,1 mmols). A mistura de reação foi aquecida até 90°C e deixada agitar durante 3 horas. POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa resultou em 4,5 mg de 1-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,32 (s, 3H). LC-EM (ESI) m/z: [M+1]⁺ calculada para C₁₈H₂₁N₆Cl₂: 391,1; encontrada 391,2,

seca com Na₂SO₄ anidroso, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-3-hidróxi-5-metil-pirazina-2-carboxilato de etila (230 g, bruto) como um sólido marrom escuro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 4,54 (q, *J*=7,13 Hz, 2 H) 2,77 (s, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 1,46 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H)

Etapas 3.

[00717] A uma solução de 6-bromo-3-hidróxi-5-metil-pirazina-2-carboxilato de etila (115 g, 440,49 mmols) e K₂CO₃ (182,64 g, 1,32 mol) em DMF (2,1 L) foi adicionado PMB-Cl (103,48 g, 660,74 mmol, 89,98 mL) em uma porção a 20°C sob N₂. A mistura foi agitada a 50°C durante duas horas. A mistura resultante foi diluída com água e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (200 mL), seca com Na₂SO₄ anidroso, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazina-2-carboxilato de etila (60 g, 35,73% de produção) como um sólido branco. LCMS (ESI): *m/z* [M +Na] calculada para C₁₆H₁₇BrN₂O₄Na: 403,04; encontrada 403,1.

Etapas 4.

[00718] A uma solução de 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazina-2-carboxilato de etila (150 g, 393,47 mmols) em MeOH (1300 mL) foi adicionado uma solução de LiOH (47,12 g, 1,97 mol) em H₂O (400 mL) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 15 horas. À mistura resultante foi adicionado HCl aquoso (1M) gota a gota na mistura de reação até o pH = 6 ser obtido. A mistura resultante foi diluída com H₂O (2000 mL) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 mL), seca com Na₂SO₄ anidroso, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazina-2-carboxílico (138 g, bruto) como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI): *m/z* [M +Na]

calculada para $C_{14}H_{13}BrN_2O_4Na$: 375,01; encontrada 375,1.

Etapas 5.

[00719] A uma solução de ácido 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazina-2-carboxílico (100 g, 283,15 mmols) e DPPA (116,89 g, 424,73 mmols, 92,04 mL) em tolueno (1800 mL) foram adicionados TEA (57,30 g, 566,30 mmols, 78,82 mL) e *t*-BuOH (209,87 g, 2,83 mols, 270,80 mL) em uma porção sob N_2 . A mistura resultante foi agitada a 110°C durante uma hora. A mistura foi diluída com H_2O (1000 mL) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas com Na_2SO_4 anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etila=10:1 a 0:1) para fornecer 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazin-2-amina (5 g, 15,42 mmol, 5,45% de produção) e N-[6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (90 g, 212,12 mmol, 74,91% de produção) como sólidos brancos. LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{18}H_{23}BrN_3O_4$: 424,08; encontrada 424,2,

Etapas 6.

[00720] A uma solução de K_2CO_3 (87,95 g, 636,36 mmols) em MeOH (1000 mL) foi adicionado N-[6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazin-2-il]carbamato de *tert*-butila (90 g, 212,12 mmols) em uma porção a 70°C. A reação foi agitada a 70°C durante 15 horas. A mistura de reação resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazin-2-amina (90 g, bruto) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 7,38 (d, $J=8,68$ Hz, 2 H) 6,99 - 6,86 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 4,87 (br s, 2 H) 3,87 - 3,77 (m, 3 H) 2,49 - 2,38 (m, 3 H).

Etapas 7.

[00721] A uma solução a 40% de 2-cloroacetaldeído (272,42 g, 1,39

mol, 223,29 mL) em H₂O foi adicionada 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-metil-pirazin-2-amina (50 g, 154,24 mmols) a 25°C. A reação foi agitada a 120°C durante uma hora. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de fase reversa para fornecer 5-bromo-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol (7 g, 30,70 mmol, 19,90% de produção) como um sólido branco. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₇H₇BrN₃O: 227,97; encontrada 228,1.

Etapas 8.

[00722] Uma solução de 5-bromo-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol (5 g, 21,93 mmols) e TEA (2,22 g, 21,93 mmols, 3,05 mL) em POCl₃ (100,86 g, 657,76 mmol, 61,12 mL) foi aquecido para 120°C durante 0,5 h. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila (200 mL) e NaHCO₃ saturado aquoso (400 mL). A camada orgânica foi removida, lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etila=15:1) para fornecer 5-bromo-8-cloro-6-metil-imidazo [1,2-a] pirazina (3,83 g, 10,78 mmols, 49,19% de produção, 69,41% de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,93 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 2,66 (s, 3 H) LCMS: m/z: [M +H] calculada para C₇H₅BrClN₃: 245,94; encontrada 245,9.

Etapas 9.

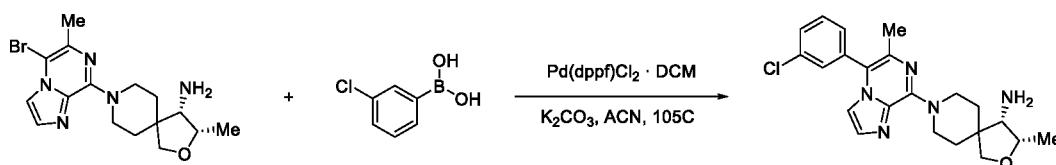
[00723] A uma solução de 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (135 mg, 547 μmol) em DMA (5,46 mL) foi adicionado cloreto de (3S,4S)-4-amônio-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-io (159 mg, 656 μmol) e DIPEA (474 μL, 2,73 mmols). A mistura de reação foi agitada a 100°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂)

para fornecer (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina. LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₁₆H₂₃BrN₅O: 380,1; encontrada 380,4.

Etapa 10.

[00724] Um frascote foi carregado com (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (162 mg, 425 μmol), 2-amino-3-cloropiridina-4-tiolato de potássio (126 mg, 637 μmol), Pd₂(dba)₃ (23,2 mg, 25,4 μmol), Xantphos (24,5 mg, 42,5 μmol). O frasco de reação foi evacuado e purgado com N₂ três vezes. Dioxano e DIPEA (221 μL, 1,27 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 140°C durante duas horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC de fase preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)thio)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (60,0 mg, 130 μmol, 30,7 %) como sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 31,5, 13,9 Hz, 3H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,51 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₁H₂₇ClN₇OS: 460,2; encontrada 460,5,

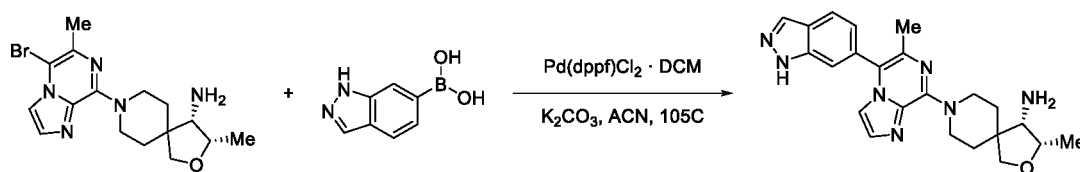
Exemplo 7. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



[00725] Um frascote foi carregado com (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-

amina (125 mg, 328 μmol), ácido (3-clorofenil)borônico (61,4 mg, 393 μmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (53,5 mg, 65,6 μmol), e K_2CO_3 (181 mg, 1,31 mmols). O frasco foi em seguida evacuado e purgado com N_2 três vezes. ACN desgaseificado (3,28 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 105°C durante 2 horas. A mistura de reação resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (48,0 mg, 116 μmol , 35,5 %) como sal de ácido fórmico. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,53 (s, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,39 (dt, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,06 – 4,89 (m, 3H), 4,31 (qd, $J = 6,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,45 (dddd, $J = 35,4, 13,9, 10,8, 3,1$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 – 1,81 (m, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}$: 412,2; encontrada 412,4.

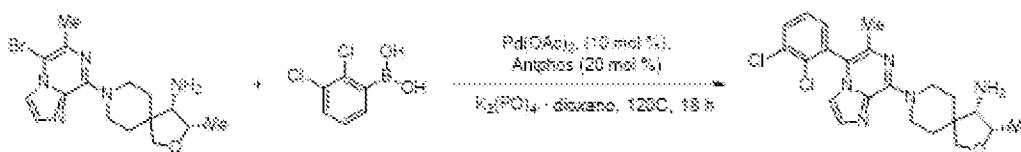
Exemplo 8. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(5-(1H-indazol-6-il)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



[00726] (3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina foi sintetizada de maneira similar ao Exemplo 7, exceto que ácido (3-clorofenil)borônico foi substituído com ácido (1H-indazol-6-il)borônico. O produto foi isolado como o sal de ácido fórmico. ^1H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,64 (q, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H),

3,58 – 3,39 (m, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02 – 1,82 (m, 3H), 1,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₃H₂₈N₇O: 418,2; encontrada 418,5,

Exemplo 9. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



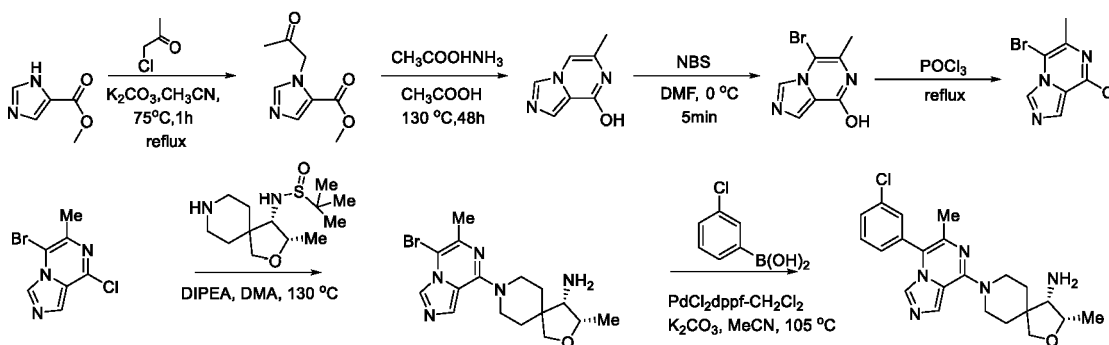
[00727] A um frascote foram adicionados (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (100 mg, 262 µmol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (59,9 mg, 314 µmol), Antphos (19,4 mg, 52,4 µmol), Pd(OAc)₂ (5,88 mg, 26,2 µmol), e K₃(PO)₄ (166 mg, 786 µmol). A mistura foi evacuada sob pressão reduzida durante 10 min antes da adição em dioxano degaseificado (2,61 mL). A mistura resultante foi degaseificada e deixada agitar a 125°C durante a noite no frascote tampado. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de lavagem de celite com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir (3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (17,0 mg, 38,0 µmol, 14,6 %) como o sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 – 3,51 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04 – 1,85 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 33,3, 13,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₂H₂₆Cl₂N₅O: 446,1;

encontrada 446,3,

Exemplo 10, Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.

[00728] (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina foi sintetizada de maneira similar ao Exemplo 9, exceto que ácido (2,3-diclorofenil)borônico foi substituído com ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borônico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*6) δ 7,72 (ddd, *J* = 7,8, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,17 (q, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 2H), 4,37 – 4,23 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,73 – 3,44 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 3H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 6,5, 1,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₂H₂₆ClFN₅O: 430,2; encontrada 430,4.

Exemplo 11. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[5-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legendas da figura: refluxo

Etapas 1.

[00729] A uma solução de 1H-imidazol-5-carboxilato de metila (96 g, 761,22 mmols) e 1-cloropropan-2-ona (105,65 g, 1,14 mol) em ACN (2 L) foi adicionado K₂CO₃ (210,41 g, 1,52 mol) em uma porção a 75°C. A mistura foi agitada a 75°C durante uma hora. Na conclusão, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão

reduzida. O resíduo restante foi triturado com EtOAc (500 mL) e filtrado. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 3-acetonilimidazol-4-carboxilato de metila (144 g, 41,54% de produção) como um sólido amarelo. LCMS: m/z [M+H] calculada para $C_8H_{11}N_2O_3$: 183,07; encontrada 183,3,

Etapas 2.

[00730] A uma solução de 3-acetonilimidazol-4-carboxilato de metila (130 g, 713,59 mmols) em CH_3COOH (700 mL) foi adicionado CH_3COONH_4 (275,03 g, 3,57 mols) em uma porção a 130°C. A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 48 horas. Na conclusão, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de fase reversa para fornecer 6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (40 g, 230,64 mmol, 32,32% de produção) como um sólido amarelo. LCMS: m/z [M+H] calculada para $C_8H_{11}N_2O_3$: 150,06; encontrada 150,02,

Etapas 3.

[00731] A uma solução de 6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (10 g, 67,05 mmols) em DMF (300 mL) foi adicionado NBS (12,17 g, 68,39 mmols) em uma porção a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 5 min. Na conclusão, a mistura de reação foi extinta pela adição de Na_2SO_3 aquoso (60 mL), que fez com que o produto repousasse como um sólido branco. O sólido foi filtrado e a massa filtrada foi seca sob pressão reduzida para fornecer 5-bromo-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (11,1 g, 72,6% de produção) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11,13 (br s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H).

Etapas 4.

[00732] A uma solução de 5-bromo-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (8,9 g, 39,03 mmols) foi adicionado $POCl_3$ (146,85 g, 957,73 mmols, 89 mL) em uma porção a 25°C sob uma pressão positiva de

nitrogênio. A mistura foi aquecida para 120°C e agitada durante 45 minutos a 120°C. Na conclusão, o excesso de POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi em seguida extinta NaHCO₃ com saturado aquoso (100 mL) para remover qualquer POCl₃ restante. A mistura resultante foi vertida em água (300 mL) e agitada durante 2 min. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 5-bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazina (7,8 g, 78,24% de produção) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 2,53 (s, 3 H) LCMS: m/z: [M+H] calculada para C₇H₆BrClN₃: 245,94; encontrada 245,90,

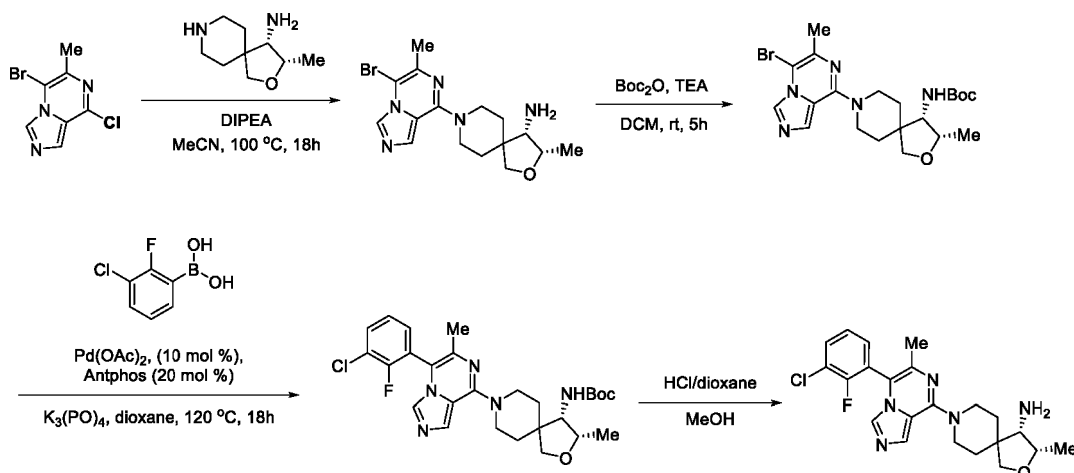
Etapas 5.

[00733] 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (450 mg, 1.82 mmols) foi adicionado a um frasco contendo 2-metil-N-((3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)propano-2-sulfinamida (842 mg, 2,18 mmols) e DMA (9,09 mL), seguido por DIEA (1,58 mL, 9,10 mmols). A mistura foi agitada a 130°C durante 20 min, em cujo ponto LCMS indicou conversão quase completa no produto. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividida entre água/NH₄OH e EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (364 mg, 41,3 %) como um óleo amarelo. LC-EM (ESI): m/z: [M + H] calculada para C₁₆H₂₂BrN₅O: 380,1; encontrada 380,1.

Etapas 6.

[00734] N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (90 mg, 185 μ mol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) complex com DCM (30,2 mg, 3,0 μ mol), K₂CO₃ (102 mg, 740 μ mol) e ácido (3-clorofenil)borônico (37 mg, 240 μ mol) foram pesados em um frasco de 2 dram equipado com um septo de tampa de rosca e uma barra de agitação. O vaso de reação foi estimulado 3 vezes com N₂, ACN (1,84 mL, degaseificado purgando-se com N₂ durante uma hora) foi adicionado contra N₂ e o espaço vazio do vaso de reação foi inundado 3 vezes com N₂. A mistura foi colocada em um bloco de aquecimento pré-aquecido a 105°C e agitada vigorosamente durante 1,5 horas. A mistura foi filtrada sobre celite, evaporada para secar e redissolvida em MeOH (4 mL). HCl (4 N em dioxano, 2 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[5-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (22,1 mg, 53,6 μ mol, 29 %) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 8,56 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,52 (td, *J* = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,42 (dt, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,30 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,48 (ddd, *J* = 13,8, 10,4, 3,5 Hz, 1H), 3,40 (ddd, *J* = 13,8, 10,9, 2,9 Hz, 1H), 3,35 – 3,33 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₂H₂₆ClN₅O: 412,2; encontrada 412,3,

Exemplo 12. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00735] 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (850 mg, 3,44 mmols) e *N*-[(3*S*,4*S*)-8-cloro-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]cloranamina (903 mg, 3,78 mmols) foram suspensos em ACN (17,2 mL) e DIPEA (2,97 mL, 17,2 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 100°C em um frasco selado de 40 mL. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (1.20 g, 92,3%). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₆H₂₂BrN₅O: 380,1; encontrada 380,1.

Etapas 2.

[00736] (3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (465 mg, 1,21 mmols) foi dissolvida em DCM (3,10 mL) e Boc₂O (414 µL, 1,81 mmols) foi adicionado, seguido por TEA (250 µL, 1,81 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por

cromatografia de coluna para fornecer 244 mg (42%) de ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *terc*-butila. LCMS (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₁H₃₀BrN₅O₃: 480,1; encontrada 480,2,

Etapas 3.

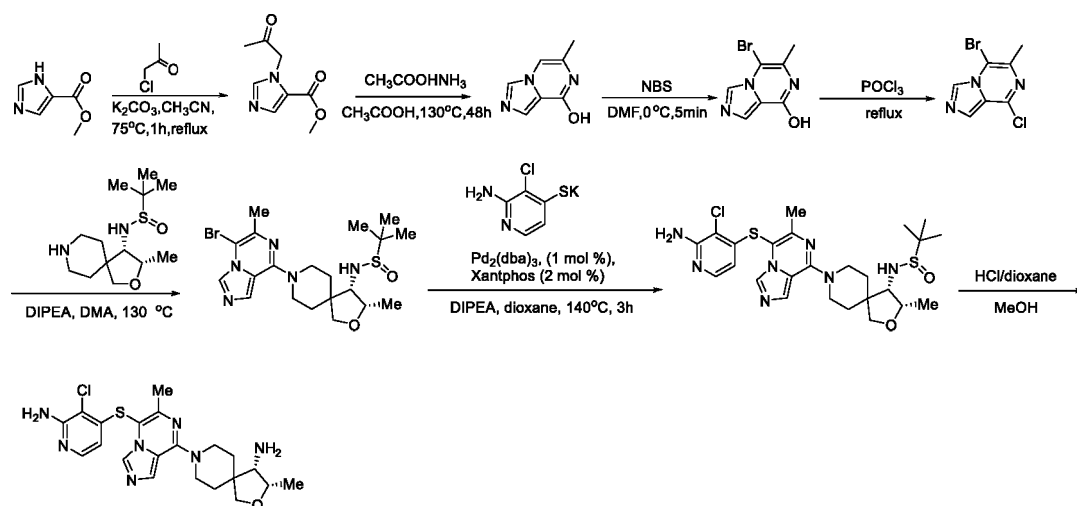
[00737] A um frascote foram adicionados ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *terc*-butila (60 mg, 124 µmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borônico (25,8 mg, 148 µmol), Antphos (9,18 mg, 24,8 µmol), Pd(OAc)₂ (2,78 mg, 12,4 µmol) e K₃(PO)₄ (78,9 mg, 372 µmol). A mistura foi evacuada sob vácuo local durante 10 min antes da adição em dioxano desgaseificado (1,24 mL). A mistura resultante foi carregada com N₂ e evacuada três vezes antes de agitar a 125°C durante a noite no frascote tampado. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de celite com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando 10% de MeOH/DCM para produzir ((3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *terc*-butila. LCMS (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₇H₃₄ClFN₅O₃: 530,2; encontrada 530,2,

Etapas 4.

[00738] A uma solução de ((3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *terc*-butila (28 mg, 52,8 µmol) em MeOH (264 µL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (132 µL, 528 µmol). A mistura de reação foi agitada a 40°C durante suA horas. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep para produzir (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-

azaspiro[4.5]decan-4-amina (3,0 mg, 13,2 %) como o sal de ácido fórmico. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,56 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,79 (dd, J = 36,5, 14,2 Hz, 3H). 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H), LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClFN}_5\text{O}$: 430,2; encontrada 430,1.

Exemplo 13. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda da tabela: dioxano – refluxo - % em mol

Etapa 1.

[00739] A uma solução de 1H-imidazol-5-carboxilato de metila (96 g, 761,22 mmols) e 1-cloropropan-2-ona (105,65 g, 1,14 mol) em ACN (2 L) foi adicionado K_2CO_3 (210,41 g, 1,52 mol) em uma porção a 75°C . A mistura foi agitada a 75°C durante um hora. Na conclusão, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi triturado com EtOAc (500 mL) e filtrado. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 3-acetonilimidazol-4-carboxilato de metila (144 g, 41,54% de produção) como um sólido amarelo. LCMS: m/z $[M+H]$ calculada para

$C_8H_{11}N_2O_3$: 183,07; encontrada 183,3,

Etapla 2.

[00740] A uma solução de metil 3-acetonilimidazol-4-carboxilato de (130 g, 713,59 mmols) em CH_3COOH (700 mL) foi adicionado $CH_3COOHNH_3$ (275,03 g, 3,57 mol) em uma porção a 130°C. A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 48 horas. Na conclusão, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de fase reversa para fornecer 6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (40 g, 32,3% de produção) como um sólido amarelo. LCMS: m/z: $[M+H]$ calculada para $C_8H_{11}N_2O_3$: 150,06; encontrada 150,02.

Etapla 3.

[00741] A uma solução de 6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (10 g, 67,05 mmols) em DMF (300 mL) foi adicionado NBS (12,17 g, 68,39 mmols) em uma porção a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 5 min. Na conclusão, a mistura de reação foi extinta pela adição de Na_2SO_3 aquoso (60 mL), que fez com que o produto repousasse como um sólido branco. O sólido foi filtrado e a massa filtrada foi seca sob pressão reduzida para fornecer 5-bromo-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (11,1 g, 72,6% de produção) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11,13 (br s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H).

Etapla 4.

[00742] A uma solução de 5-bromo-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (8,9 g, 39,03 mmols) foi adicionado $POCl_3$ (146,85 g, 957,73 mmols, 89 mL) em uma porção a 25°C sob uma pressão positiva de nitrogênio. A mistura foi aquecida para 120°C e agitada durante 45 minutos a 120°C. Na conclusão, o excesso de $POCl_3$ foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi em seguida extinta com $NaHCO_3$ saturado aquoso (100 mL) para remover qualquer $POCl_3$ restante, A

mistura resultante foi vertida em água (300 mL) e agitada durante 2 min. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 5-bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazina (7,8 g, 78,24% de produção) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 2,53 (s, 3 H) LCMS: m/z: [M+H] calculada para C₇H₆BrClN₃: 245,94; encontrada 245,90.

Etapas 5.

[00743] A uma solução de 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (450 mg, 1,82 mmols) e 2-metil-N-((3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)propano-2-sulfinamida (842 mg, 2,18 mmols) em DMA (9,09 mL) foi adicionado DIEA (1,58 mL, 9,10 mmols). A mistura de reação resultante foi agitada a 130°C durante 20 min. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo restante foi dividida entre água/NH₄OH e EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (364 mg, 41,3 %) como um óleo amarelo. LC-EM (ESI): m/z: [M + H] calculada para C₁₆H₂₂BrN₅O: 380,1; encontrada 380,1.

Etapas 6.

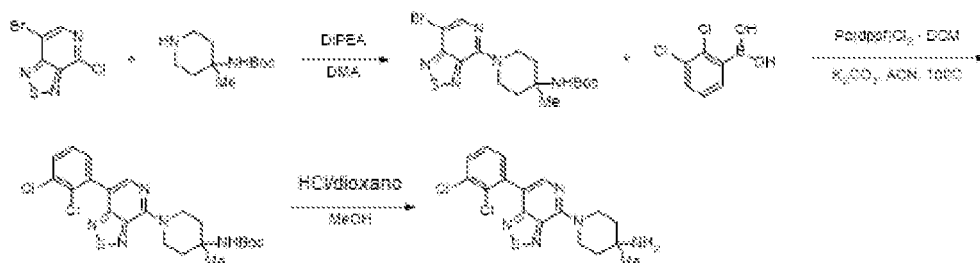
[00744] Um frasconete foi carregado com N-((3*S*,4*S*)-8-(5-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (60 mg, 123 μmol), 2-amino-3-cloropiridina-4-tiolato de potássio (36,5 mg, 184 μmol) Pd₂(dba)₃ (6.74

mg, 7,37 μ mol), Xantphos (7,05 mg, 12,2 μ mol), e DIPEA (64,1 μ L, 369 μ mol). O frascote de reação foi evacuado e purgado com N₂ três vezes. Dioxano foi adicionado e a solução foi agitada a 140°C durante 3 horas. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de MeOH/DCM) para fornecer N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₅H₃₅ClN₇O₂S₂: 564,2; encontrada 564,5.

Etapa 7.

[00745] A uma solução de N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100 mg, 177 μ mol) em MeOH (1,76 mL) foi adicionado HCl a 4 M (440 μ L, 1,76 mmols) em dioxano. A mistura de reação foi agitada a 35°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC prep para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (20,0 mg, 24,5 %) como o sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 3H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,55 (dddd, J = 38,4, 13,8, 10,1, 3,8 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 3H), 1,77 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), LCMS (ESI): m/z: [M + H] calculada para C₂₁H₂₇ClN₇OS: 460,2; encontrada 460,5.

Exemplo 14. Síntese de 1-[7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il]-4-metilpiperidin-4-amina.



Etapa 1.

[00746] A uma solução de 7-bromo-4-cloro-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina (160 mg, 638 μ mol) em DMA (3,18 mL) foi adicionado (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (409 mg, 1,91 mmol) e DIPEA (555 μ L, 3,19 mmols). A mistura de reação foi agitada em um frascote tampado a 100°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida, removendo o máximo possível de DMA. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando 0-10% de MeOH/DCM para produzir o produto desejado *terc*-butila (1-(7-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para $C_{16}H_{22}BrN_5O_2S$: 427,07; encontrada 427,9.

Etapa 2.

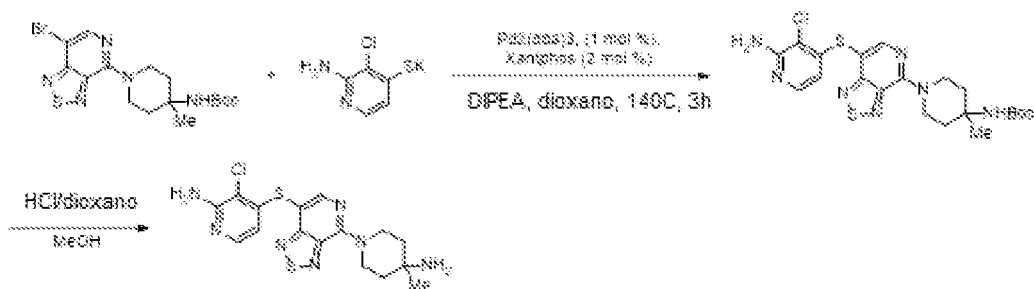
[00747] A um frascote foi adicionado (1-(7-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (60 mg, 140 μ mol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (40,0 mg, 210 μ mol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (22,8 mg, 28,0 μ mol), e K_2CO_3 (77,3 mg, 560 μ mol). O frascote foi evacuado sob vácuo local durante 15 min antes da adição em ACN desgaseificado (1,39 mL). A mistura resultante foi carregada com N_2 e evacuada três vezes antes de agitar a 100°C durante a noite no frascote tampado. A mistura de

reação resultante foi filtrada através de uma almofada de celite. o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de colunausando 0-10% de MeOH/DCM para produzir o produto desejado (1-(7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila. LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2S$: 493,11; encontrada 493,9.

Etapa 3.

[00748] A uma solução de (1-(7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (69 mg, 139 μ mol) em metanol (1,38 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (347 μ L, 1,39 mmol). A reação foi agitada em um frasconete tampado a 35°C durante um hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep usando 5-35% de ACN+0,1% de ácido fórmico/H₂O+0,1% de ácido fórmico para produzir o produto desejado 1-(7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-amina (30,0 mg, 54,7%) como o sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 8,54 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 4,01 – 3,83 (m, 4H), 1,97 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,57 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{17}H_{18}Cl_2N_5S$: 394,1; encontrada 394,1.

Exemplo 15. Síntese de 4-((4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-7-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina.



Etapas 1.

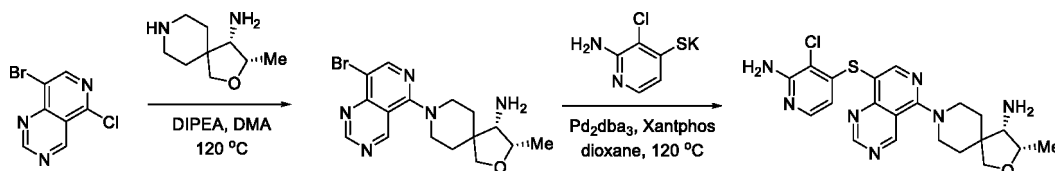
[00749] A um frasconete de micro-ondas foram adicionados (1-(7-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (60mg, 140 µmol), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (36,5 mg, 184 µmol), 2-amino-3-cloropiridina-4-tiolato de potássio (41,7 mg, 210 µmol), Pd₂(dba)₃ (12,8 mg, 14,0 µmol), Xantphos (16,2 mg, 28,0 µmol), e DIPEA (73,0 µL, 420 µmol). A mistura foi desgaseificada e dioxano desgaseificado (1,39 mL) foi adicionado. O frasconete de reação foi evacuado e purgado com N₂ três vezes antes de agitação sob condições de micro-ondas a 140°C durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de lavagem de celite com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir o produto desejado, (1-(7-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila. LCMS (ESI): m/z: [M + H] calculada para C₂₁H₂₆ClN₇O₂S₂: 507,13; encontrada 508,1.

Etapas 2.

[00750] A uma solução de (1-(7-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (61 mg, 120 µmol) em metanol (1,20 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (300 µL, 1,20 mmol). A reação foi agitada em um frasconete tampado a 35°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep para produzir 4-((4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-7-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina (40,0 mg, 98,0 µmol, 81,7%) como o sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,50 (d, J = 37,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 4H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,57 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada

para $C_{16}H_{19}ClN_7S_2$: 408,1; encontrada 408,2.

Exemplo 16. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{8-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

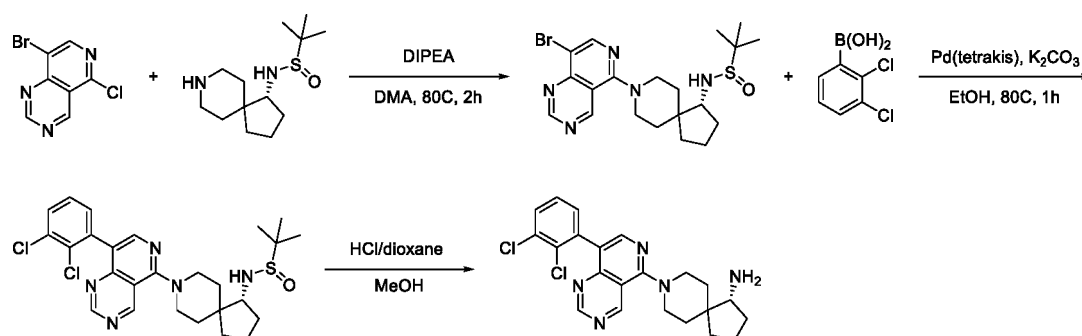
[00751] 8-bromo-5-cloropirido[4,3-*d*]pirimidina (179 mg, 732 μ mol) e (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (175 mg, 732 μ mol) foram dissolvidas em DMA (3,66 mL) e DIPEA (1,27 mL, 7,32 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida para 120°C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{8-bromopirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (182 mg, 65,9 %) como um sólido amarelo. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para $C_{16}H_{20}BrN_5O$: 379,3; encontrada 379,9.

Etapas 2.

[00752] 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (78,6 mg, 396 μ mol), (3*S*,4*S*)-8-{8-bromopirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (100 mg, 264 μ mol), Xantphos (30,5 mg, 52,8 μ mol), Pd_2dba_3 (24,1 mg, 26,4 μ mol) e DIEA (91,7 μ L, 528 μ mol) foram pesados em um frasco de micro-ondas equipado com uma barra de agitação. O vaso de reação foi purgado com N_2 e dioxano (2,63 mL) foi adicionado, seguido por DIEA (91,7 μ L, 528 μ mol). O espaço vazio do vaso de reação foi recarregado 3 vezes com N_2 e a mistura foi aquecida durante duas horas a 120°C sob irradiação por micro-ondas. A mistura resultante foi filtrada sobre celite e o solvente

foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diretamente purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{8-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (5,70 mg, 4.75 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,57 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 14,0, 11,1, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (ddd, *J* = 14,0, 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,49 – 3,47 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z*: [*M* + *H*] calculada para C₂₁H₂₅ClN₇OS: 458,1; encontrada 458,5,

Exemplo 17. Síntese de (1*R*)-8-[8-(2,3-diclorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina.



Legendas da figura: tetrakis - dioxano

Etapas 1.

[00753] A uma solução de 8-bromo-5-cloropirido[4,3-*d*]pirimidina (25 mg, 102 μmol) em DMA (1 mL) foi adicionada 2-metil-N-((1*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-il)propano-2-sulfonamida (28,9 mg, 112 μmol) e DIPEA (88,8 μL, 510 μmol). A mistura foi tampada e agitada a 80°C durante duas horas. A reação foi concluída de acordo com LCMS. A mistura de reação resultante foi diluída com EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi separada e em seguida lavada mais três vezes com H₂O. a camada orgânica resultante foi separada, seca sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por cromatografia de coluna usando 0-100% de EtOAc/heptano para produzir o produto desejado N-((*R*)-8-(8-bromopirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-8-azaspiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40,0 mg, 84,2%). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₀H₂₉BrN₅OS: 466,12; encontrada 466,3.

Etapas 2.

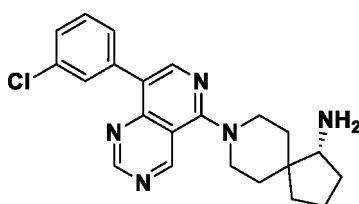
[00754] A um frasconete de reação foram adicionados N-((*R*)-8-(8-bromopirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-8-azaspiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20 mg, 42,8 µmol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (12,2 mg, 64,1 µmol), carbonato de potássio (17,6 mg, 128 µmol), e tetracis (2,95 mg, 2,56 µmol). O frasconete foi evacuado sob vácuo elevado durante 10 min antes da adição em álcool desgaseificado (548 µL). A mistura resultante foi purgada e evacuada com N₂ três vezes e em seguida agitada a 80°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de lavagem de celite com DCM e MeOH. O filtrado resultante foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-((*R*)-8-(8-(2,3-diclorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-8-azaspiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (11 mg, 48,4 %). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₇H₃₂Cl₂N₅OS: 533,5; encontrada 533,3.

Etapas 3.

[00755] N-((*R*)-8-(8-(2,3-diclorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-8-azaspiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (25 mg, 46.9 µmol) foi dissolvida em MeOH (2 mL) e em seguida adicionado HCl a 4 M em dioxano (1 mL, 4,00 mmols). A mistura foi agitada em um frasconete tampado durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa para produzir (*1R*)-8-[8-(2,3-diclorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina (8,79 mg, 43,9%) como o sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500

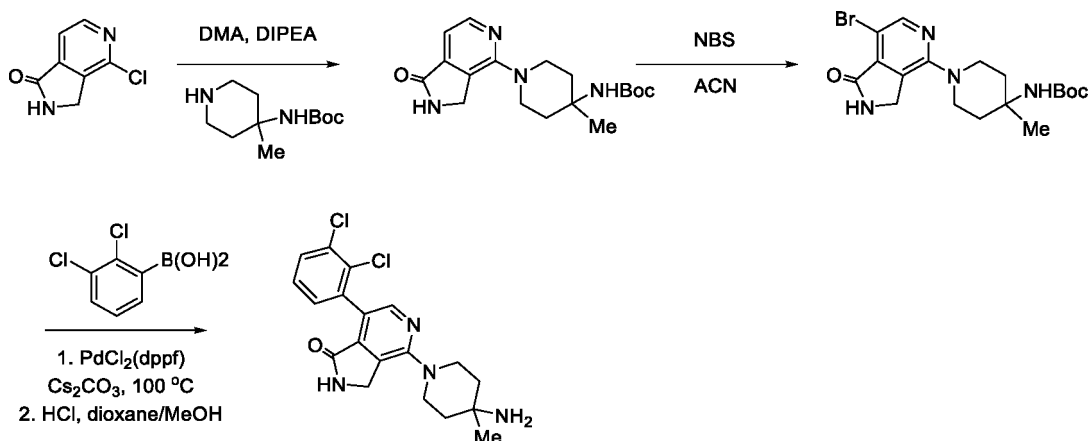
MHz, metanol-*d*4) δ 9,59 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 25,8, 13,6 Hz, 3H), 3,51 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,76 (m, 5H), 1,76 – 1,53 (m, 3H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₂H₂₄Cl₂N₅: 428,1; encontrada 428,4.

Exemplo 18. Síntese de (1*R*)-8-[8-(3-clorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina.



[00756] (1*R*)-8-[8-(3-clorofenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina foi sintetizada de maneira similar ao Exemplo 17, exceto que ácido (2,3-diclorofenil)borônico foi substituído com ácido (3-clorofenil)borônico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 9,58 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,01 (m, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,23 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,78 (m, 5H), 1,78 – 1,53 (m, 3H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₂H₂₅ClN₅: 394,2; encontrada 394,3.

Exemplo 19. Síntese de 4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-one.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00757] 4-cloro-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (50 mg, 296 μ mol) e N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (317 mg, 1,48 mmols) foram dissolvidos em DMA (1,47 mL) e DIPEA (514 μ L, 2,96 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 110°C durante 4 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-(4-metil-1-{1-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (72,0 mg, 70,5%) como um sólido marrom. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₈H₂₆N₄O₃: 347,2; encontrada 347,5.

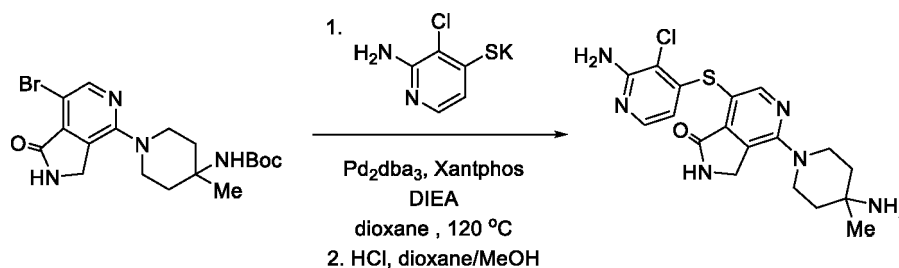
Etapas 2.

[00758] *Terc*-butil-N-(4-metil-1-{1-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}piperidin-4-il)carbamato (100 mg, 288 μ mol) foi dissolvido em MeCN (1,44 mL) e NBS (56,2 mg, 316 μ mol) foi adicionado. Após agitação durante 30 min em temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer *terc*-butil-N-(1-{7-bromo-1-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (98,0 mg, 80,3 %) como um bege sólido. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₈H₂₅BrN₄O₃: 424,1; encontrada 423,7.

Etapas 3.

[00759] A uma solução de *tert*-butil-*N*-(1-{7-bromo-1-oxo-1H,2H,3H-pirrólo[3,4-*c*]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (80 mg, 0,19 mmols) em dioxano (3 ml) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (72 mg, 0,38 mmols) e PdCl₂(dppf) (15 mg, 0,019 mmols). Uma solução aquosa de Cs₂CO₃ (72 mg, 0,38 mmols) em 1 mL de água foi adicionada. A reação foi selada e submetida a micro-ondas a 100°C durante duas horas. Ela foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, extraída com EtOAc (3×15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram combinadas, lavadas com salmoura (5 mL), secas (MgSO₄), filtradas e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado como um sólido branco. O sólido foi apreendido em dioxano (2 mL) e uma solução de HCl em dioxano (1 M, 1 mL, excesso) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas para fornecer um precipitado amarelo, que foi filtrado e secado por ar para fornecer o sal de HCl de 4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-1H,2H,3H-pirrólo[3,4-*c*]piridin-1-ona (20 mg, 27%). ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,00 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₉H₂₁Cl₂N₄O: 391,1; encontrada 391,3.

Exemplo 20. Síntese de 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H,2H,3H-pirrólo[3,4-*c*]piridin-1-ona.

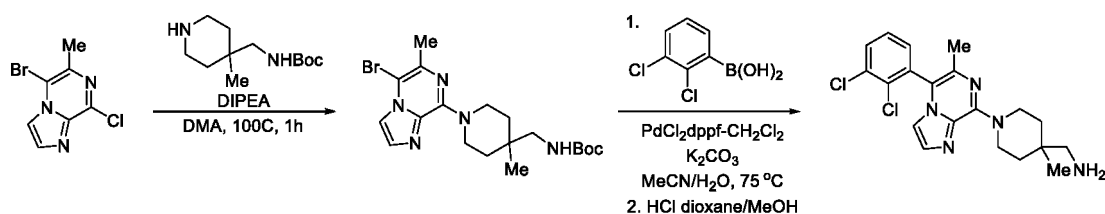


Legenda: dioxano

[00760] 3-Cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (52,4 mg, 264

μmol), N-(1-{7-bromo-1-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (75 mg, 176 μmol), Xantphos (20,3 mg, 35,2 μmol) e Pd_2dba_3 (16,1 mg, 17,6 μmol) foram adicionados em um frascote de micro-ondas. O vaso de reação foi purgado com N_2 e dioxano (1,75 mL) foi adicionado, seguido por DIEA (61,1 μL , 352 μmol). O espaço vazio do vaso de reação foi recarregado 3 vezes com N_2 e a mistura foi aquecida durante 2 horas a 120°C sob irradiação sob micro-ondas. A mistura crua foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada sobre celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi apreendido em MeOH (1 mL). HCl em dioxano (4 M, 0,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 4,6 mg (6 %) de 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (dt, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 4H), 1,54 (s, 3H); LC-EM (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{OS}$: 405,1; encontrada 405,3.

Exemplo 21, Síntese de 1-{1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-il}metanamina.



Legenda: dioxano

Etapa 1.

[00761] A uma solução de 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (500 mg, 2,02 mmols) em DMA (10,1 mL) foi adicionada N-

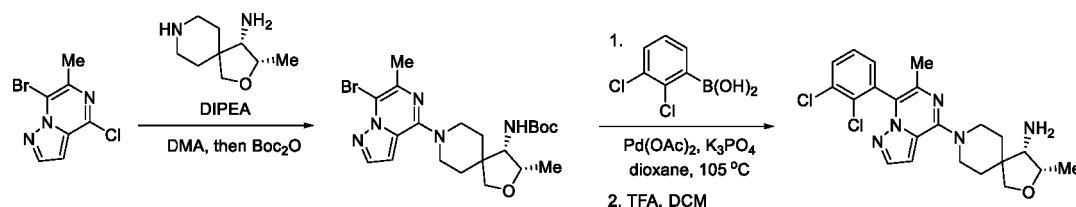
[(1-cloro-4-metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butila (583 mg, 2,21 mmols) e DIPEA (1,75 mL, 10,1 mmols). A mistura de reação foi agitada em um frascote tampado a 100°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-[(1-{5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il}-4-metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butila (580 mg, 65%) LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₉H₂₉BrN₅O₂: 438.1; encontrada 438,4.

Etapas 2.

[00762] A um frascote foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (121 mg, 638 µmol), (2,3-diclorofenil)borônico (121 mg, 638 µmol), AntPhos (34 mg, 91,2 µmol), K₃PO₄ (288 mg, 1,36 mmols) e Pd(OAc)₂ (10 mg, 45,6 µmol). A mistura foi evacuada sob vácuo local durante 10 min antes da adição em dioxano desgaseificado (4,56 mL). A mistura resultante foi carregada com N₂ e desgaseificada três vezes antes de agitar a 110°C durante 2 horas. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de lavagem de celite com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi apreendido em MeOH (2 mL). HCl (4 M em dioxano, 1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 1-{1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-il}metanamina (4.40 mg, 2,39%) como um sólido incolor. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 2H), 3,80 (dtd, J = 13,6, 10,3, 3,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,72 (ddt, J = 13,4, 10,1, 3,7 Hz, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,24 (s, 3H); LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₀H₂₄Cl₂N₅: 404,1;

encontrada 404,1.

Exemplo 22. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legendas da figura: em seguida - dioxano

Etapas 1.

[00763] Um frascote de 20 mL foi carregado com 7-bromo-4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina (300 mg, 1,21 mmols), *N*-[(3*S*,4*S*)-8-cloro-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]cloranamina (352 mg, 1,45 mmols), DMA (6 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,05 mL, 6,04 mmols), sequencialmente. O frasco foi em seguida selado e aquecido para 85°C. Após agitação durante 16 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e dicarbonato de di-*terc*-butila (1,05 g, 4.84 mmols) foi adicionado em uma porção. Após agitação durante uma hora, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 mL) e água (10 mL), e as camadas foram separadas. A solução orgânica foi em seguida lavada com água (10 mL), cloreto de sódio aquoso meio saturado (10 mL), e cloreto de sódio aquoso saturado (10 mL) sequencialmente. A solução orgânica foi em seguida seca sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer um óleo laranja. Este óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-bromo-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamat de *terc*-butila (475,7 mg, 82% de produção) como uma espuma rosa clara. LC-EM (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₁H₃₁BrN₅O₃: 480,1; encontrada 480,0.

Etapas 2.

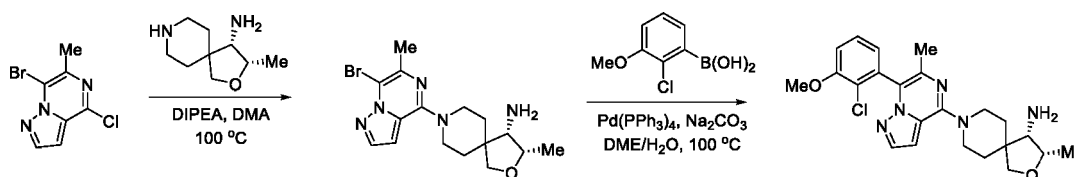
[00764] A 20 mL vial foi carregado com *tert*-butila *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-bromo-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de (200 mg, 0,4 mmols), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (95,3 mg, 0,5 mmols), fosfato de tripotássio (263 mg, 1,24 mmols), 4-(antracen-9-il)-3-*tert*-butil-2,3-di-hidro-1,3-benzoxafosfol (30,8 mg, 0,08 mmols), e dioxano desgaseificado (4 mL). a suspensão resultante foi em seguida desgaseificada durante 10 min antes de acetato de paládio (II) (9,34 mg, 0,04 mmols) ser adicionado, e a mistura laranja foi desgaseificada durante mais 5 min. Após este tempo, o frascote foi selado e aquecido para 105°C. Após agitação durante duas horas, a reação foi filtrada através de uma curta almofada de celite, e o filtrado foi em seguida concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila como um óleo laranja impuro. Este óleo foi levado para a etapa seguinte sem outra manipulação. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₇H₃₄Cl₂N₅O₃: 546,2; encontrada 546,1,

Etapas 3.

[00765] Um frascote de 20 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (227 mg, 0,4 mmols), DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente, em temperatura ambiente. A solução amarela resultante foi deixada agitar durante uma hora antes de a mistura de reação ser concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo laranja. Este material bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-

azaspiro[4.5]decan-4-amina (6,9 mg, 3,7% de produção) como um sólido branco fofo. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina como um sal de formiato. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8,1, 7,6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 3H), 3.99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₂H₂₆Cl₂N₅O: 446,1; encontrada 446,4.

Exemplo 23. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapas 1.

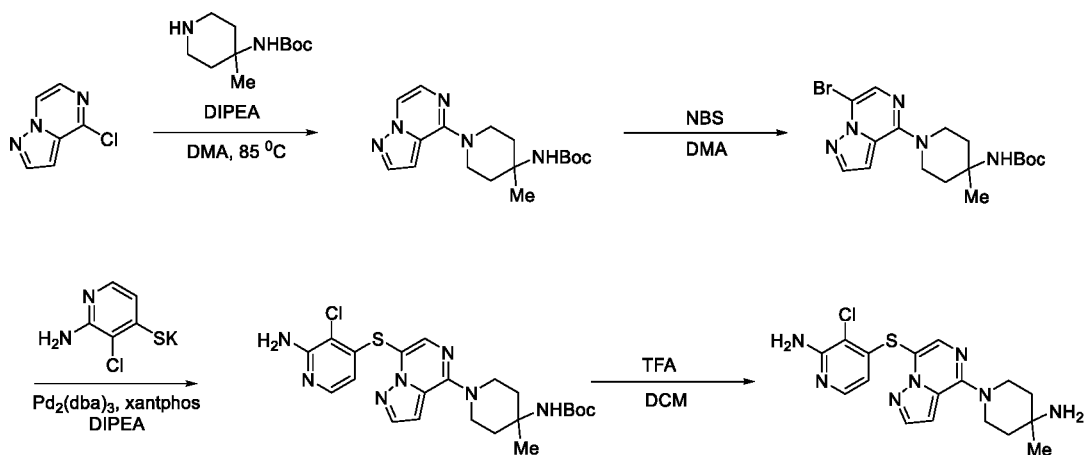
[00766] Um frascote de 20 mL foi carregado com 7-bromo-4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina (300 mg, 1,2 mmols), *N*-[(3*S*,4*S*)-8-cloro-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]chloranamina (352 mg, 1,5 mmols), DMA (6 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,05 mL, 6.04 mmols), sequencialmente. O frasco foi em seguida selado e aquecido para 85°C. Após agitação durante 16 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[8-bromo-7-metilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (360 mg, 78%). LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₆H₂₃BrN₅O: 380,1; encontrada 380,1.

Etapas 2.

[00767] A uma solução de (3*S*,4*S*)-8-[8-bromo-7-metilimidazo[1,2-

c]pirimidin-5-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (75 mg, 0,2 mmols) e ácido (2,3-diclorofenil)borônico (56 mg, 0,29 mmols) em DME (990 μ L) e H₂O (197 μ L) foi adicionado carbonato de sódio (42 mg, 0,3944 mmols), em seguida tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (23 mg, 0,02 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada a 100°C durante uma hora. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 10 mg (17%) de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,49 (ddt, *J* = 13,8, 10,3, 3,5 Hz, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (dddt, *J* = 27,6, 14,1, 10,3, 3,9 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₃H₂₉ClN₅O₂: 442,2; encontrada 442,4.

Exemplo 24. Síntese de 4-{[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-7-il]sulfanil}-3-cloropiridin-2-amina.



Etapa 1.

[00768] Um frascote de 4 mL foi carregado com 4-

cloropirazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0,3 mmols), *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (83 mg, 0,39 mmols), DMA (2 mL), e *N,N*-diisopropiletilamina (281 µL, 1,6 mmols), sequencialmente. O frasco foi em seguida selado e aquecido para 120°C. Após 16 horas, a reação foi diluída com acetato de etila (10 mL) e água (5 mL). As camadas foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água (5 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (5 mL), sequencialmente. A solução orgânica lavada foi em seguida seca sobre sulfato de sódio. A solução seca foi em seguida filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer um óleo laranja. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-(4-metil-1-{pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (101 mg, 94,3% de produção) como um óleo amarelo claro. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₇H₂₆N₅O₂: 332,2; encontrada 332,0.

Etapas 2,

[00769] Um frasconete de 20 mL foi carregado com *N*-(4-metil-1-{pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (101 mg, 0,3 mmols) e DMA (2,54 mL) antes de ele ser resfriado para 0°C. Uma vez resfriada, uma solução de *N*-bromossuccinimida (57 mg, 0,3 mmols) em DMA (0,5 mL) foi adicionada à mistura gota a gota durante 10 min para fornecer uma solução bordô. Após 0,5 hr, a reação foi diluída com água (5 mL) e acetato de etila (10 mL). A mistura bifásica foi separada, e a solução orgânica foi lavada com água (5 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (5 mL), sequencialmente. As lavagens aquosas combinadas foram em seguida extraídas com acetato de etila (10 mL), e as soluções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para um óleo laranja que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-(1-{7-bromopirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (37,3 mg, 30% de produção)

como um sólido branco. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{17}H_{25}BrN_5O_2$: 410,1; encontrada 409,9.

Etapas 3.

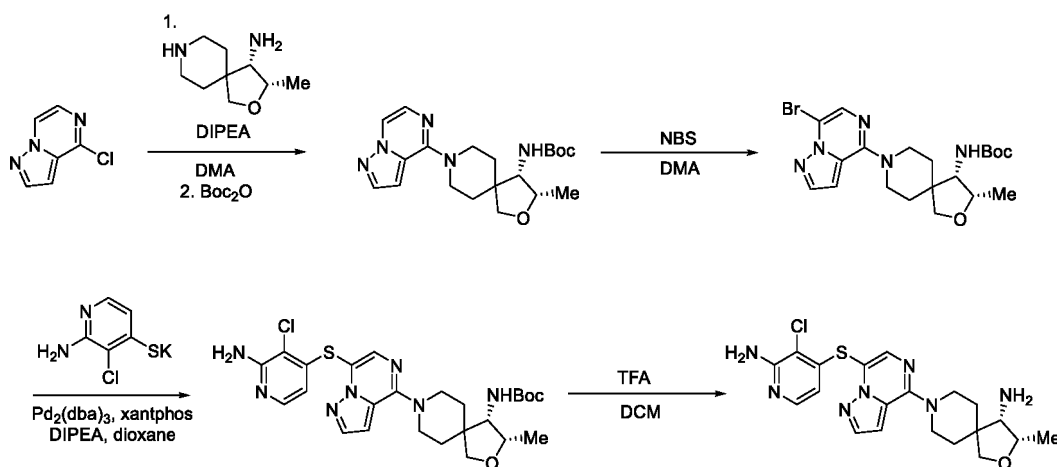
[00770] Um frascote de micro-ondas de 2 mL foi carregado com *N*-(1-{7-bromopirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (37 mg, 0,09 mmols), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (22 mg, 0,11 mmols), xantphos (10 mg, 0,02 mmols), dioxano desgaseificado (910 μ L), e *N,N*-di-isopropiletilamina (47,4 μ L, 0,27 mmols), sequencialmente. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (8 mg, 0,01 mmols) foi adicionado ao frascote em uma porção. A mistura foi em seguida desgaseificada durante mais 5 min antes de ela ser selada. A mistura foi em seguida aquecida para 120°C por meio de radiação por micro-ondas e agitada durante 1,5 horas. Após este tempo, a mistura foi em seguida filtrada através de uma almofada de celite e concentrada para um óleo laranja. Este óleo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer (1-(7-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila como um óleo laranja impuro que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{22}H_{29}ClN_7O_2S$: 490,2; encontrada 490,5.

Etapas 4.

[00771] Um frascote de 20 mL foi carregado com *N*-(1-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (45 mg, 0,09 mmols), DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente, para fornecer uma solução vermelha-laranja brilhante. Esta solução foi deixada agitar a 23°C durante uma hora. Após este tempo, a mistura de reação foi concentrada para um óleo vermelho-laranja que foi purificado por

HPLC preparativa para fornecer 4-[[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-7-il]sulfanil]-3-cloropiridin-2-amina (17 mg, 0,04 mmols, 46%) como um sólido branco. 4-[[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-7-il]sulfanil]-3-cloropiridin-2-amina como um sal de formiato. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,43 (dt, $J = 13,9, 4,6$ Hz, 2H), 3,67 (dt, $J = 14,0, 6,9$ Hz, 2H), 1,96 (dd, $J = 6,8, 4,6$ Hz, 4H), 1,55 (s, 3H); LC-EM (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{S}$: 390,1; encontrada 390,4.

Exemplo 25. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapa 1.

[00772] Um frascote de 20 mL foi carregado com 4-cloropirazolo[1,5-a]pirazina (200 mg, 1,30 mmols), (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (379 mg, 1,5 mmols), DMA (7 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (1 mL, 6,5 mmols), sequencialmente. O frasco foi em seguida selado e aquecido para 120°C. Após agitação durante 60 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente, e dicarbonato de di-*terc*-butila (1,41 g, 6,5 mmols) foi adicionado em

uma porção. Após agitação durante uma hora, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL) e água (5 mL), e as camadas foram separadas. A solução orgânica foi em seguida lavada com água (5 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (5 mL) sequencialmente. As lavagens aquosas combinadas foram em seguida extraídas com acetato de etila (20 mL), e as soluções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio. A solução seca foi em seguida filtradas, e o filtrado foi concentrado para fornecer um óleo laranja. Este óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-[(3*S*,4*S*)-3-metil-8-{pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (503 mg, 100% de produção) como óleo verde. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₀H₃₀N₅O₃: 388,2; encontrada 388,1.

Etapas 2.

[00773] Um frascote de 20 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-3-metil-8-{pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (555 mg, 1,4 mmols) e DMA (11 mL). A solução estanha clara resultante foi em seguida resfriada para 0°C. Uma vez resfriada, uma solução de *N*-bromossuccinimida (227 mg, 1,28 mmols) em DMA (3 mL) foi adicionada à reação em um modelo lento, gota a gota. A solução resultante foi deixada agitar durante uma hora a 0°C. Após este tempo, a mistura de reação foi diluída com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL), e a solução orgânica combinada foi lavada com água (2 x 10 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (10 mL), sequencialmente. A solução orgânica lavada foi em seguida seca sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtradas, e o filtrado foi concentrado para fornecer um óleo laranja que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-bromopirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-

4-il]carbamato de *terc*-butila (92 mg, 14% de produção) como uma espuma branca. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{20}H_{29}BrN_5O_3$: 466,1; encontrada 466,2.

Etapas 3.

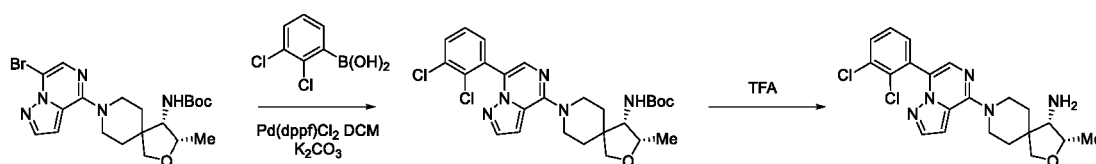
[00774] Um frascote de micro-ondas de 2 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-bromopirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (53 mg, 0,1 mmols), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (27 mg, 0,1 mmols), xantphos (13,1 mg, 0,02 mmols), dioxano desgaseificado (1 mL), e *N,N*-diisopropiletilamina (59,2 μ L, 0,3 mmols), sequencialmente. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (10 mg, 0,01 mmols) foi adicionado ao frascote em uma porção. A mistura foi em seguida desgaseificada durante mais 5 min antes de ela ser selada. A mistura foi em seguida aquecida para 120°C por meio de radiação por micro-ondas e agitada durante 1,5 horas. Após este tempo, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada para um óleo laranja. Este óleo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *terc*-butil-*N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato como um óleo laranja impuro que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{25}H_{33}ClN_7O_3S$: 546,2; encontrada 546,5.

Etapas 4.

[00775] Um frascote de 20 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (62 mg, 0,1 mmols) e DCM (2 mL), fornecendo uma solução laranja. TFA (0,5 mL) foi adicionado à solução, e a mistura resultante foi deixada agitar

durante uma hora. Após este tempo, a mistura de reação foi concentrada para um resíduo laranja-vermelho que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (23,4 mg, 46,2% de produção) como um sal de formiato. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,40 (ddd, *J* = 14,0, 11,3, 2,9 Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 3H), 1,78 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₀H₂₅ClN₇OS: 446,1; encontrada 446,2.

Exemplo 26. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapa 1.

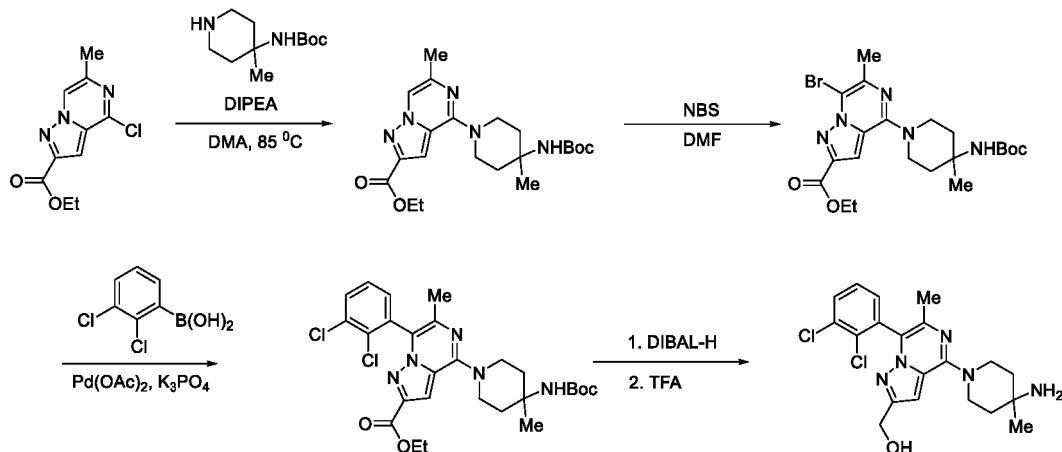
[00776] Um frascote de 2 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-bromopirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (32 mg, 0,07 mmols), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (16 mg, 0,08 mmols), carbonato de potássio (37 mg, 0,27 mmols), e acetonitrila desgaseificada (677 µL). A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,014 mmols) foi adicionado ao frascote. A mistura foi em seguida desgaseificada durante mais 5 min e aquecida para 105°C durante 2 horas. A mistura resultante foi resfriada e filtrada através de uma almofada de celite. o filtrado foi em seguida concentrada sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-

[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (36 mg, 100% de produção) como uma espuma laranja que foi levada para a etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₃: 532,2; encontrada 532,1.

Etapas 2.

[00777] Um frasconete de 20 mL foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (36 mg, 0,06 mmols), DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente. Após agitação durante uma hora, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo vermelho-laranja esquivo que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (5,54 mg, 18,9% de produção). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,46 – 4,29 (m, 3H), 4,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₂₄Cl₂N₅O: 432,1; encontrada 432,3.

Exemplo 27. Síntese de [4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]metanol.



Etapa 1.

[00778] Um frascote de 40 mL foi carregado com 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etila (500 mg, 2,08 mmols), *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (533 mg, 2,4 mmols), DMA (10 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (2 mL, 10,4 mmols), sequencialmente. O frasco foi em seguida selado e aquecido para 120°C. Após agitação durante 16 horas, a reação foi resfriada e diluída com acetato de etila (40 mL) e água (10 mL). As camadas foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água (10 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (10 mL), sequencialmente. A solução orgânica lavada foi em seguida seca sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado para um óleo laranja. Este material bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 4-(4-{{(*tert*-butóxi)carbonil}amino}-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etila (836 mg, 96,3% de produção) como um óleo amarelo claro. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₃₂N₅O₄: 418,2; encontrada 418,1.

Etapa 2.

[00779] Um frascote de 8 mL foi carregado com 4-(4-{{(*tert*-butóxi)carbonil}amino}-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etila (200 mg, 0,4 mmols) e DMF (3 mL). A

solução estanha clara resultante foi resfriada para 0°C. Ua vez resfriada, uma solução de *N*-bromossuccinimida (76 mg, 0,43 mmols) em DMF (2,0 mL) foi adicionada à reação em um modelo gota a gota, lento. A solução resultante foi deixada agitar durante uma hora a 0°C. Após este tempo, a mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e acetato de etila (10 mL), e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 5 mL) e cloreto de sódio saturado aquoso (5 mL), sequencialmente. A solução orgânica lavada foi em seguida seca sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para um óleo rosa que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 7-bromo-4-(4-[[*tert*-butóxi)carbonil]amino}-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxilato de etila (165,7 mg, 69,6% de produção) como uma espuma branca. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₃₁BrCl₂N₅O₄: 496,11; encontrada 496,0.

Etapas 3.

[00780] Um frascote de 20 mL foi carregado com 7-bromo-4-(4-[[*tert*-butóxi)carbonil]amino}-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxilato de etila (100 mg, 0,2 mmols), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (46 mg, 0,24 mmols), fosfato de tripotássio (128 mg, 0,6 mmols), 4-(anthracen-9-il)-3-*tert*-butil-2,3-di-hidro-1,3-benzoxafosfole (15 mg, 0,04 mmols), e dioxano desgaseificado (2 mL). A suspensão resultante foi em seguida desgaseificada durante 10 min antes de acetato de paládio(II) (4,51 mg, 0,02 mmols) ser adicionado, e a mistura laranja foi desgaseificada durante mais 5 min. Após este tempo, o frascote foi selado e aquecido para 105°C. Após duas horas, a mistura de reação foi resfriada e filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi em seguida concentrado e purificado por cromatografia de coluna para fornecer 4-(4-[[*tert*-

butóxi)carbonil]amino}-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etila (75,8 mg, 67% de produção). LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₇H₃₄Cl₂N₅O₄: 562,2; encontrada 562,2.

Etapas 4.

[00781] Um frascote de 20 mL foi carregado com 4-(4-{{(terc-butóxi)carbonil]amino}-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etila (76 mg, 0,13 mmols) e DCM (1,3 mL) antes de ela ser resfriada para -78°C. Uma vez resfriada, DIBAL-H (1 M in DCM, 538 µL, 0,53 mmols) foi adicionado em um modelo gota a gota. Após adição completa, a reação foi deixada agitar a -78°C durante 30 min antes de ela ser aquecida para 0°C e agitada durante mais 30 min. Após este tempo, a reação foi mais uma vez resfriada para -78°C. Neste tempo, a solução de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de sal de Rochelle (10 mL) pré-resfriada para 0°C, e a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e deixada agitar vigorosamente durante a noite. As camadas foram em seguida separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi em seguida purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-{1-[7-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila como um esmalte claro, incolor que foi submetido à reação seguinte sem outra purificação.

Etapas 5.

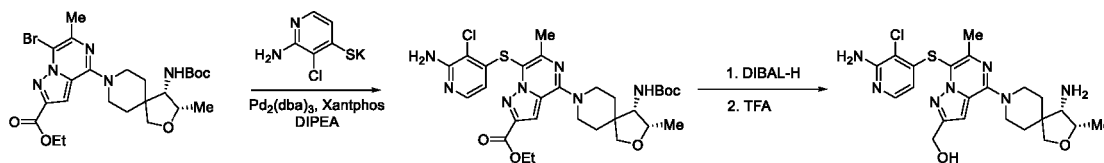
[00782] Um frascote de 20 mL foi carregado com *N*-{1-[7-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila (46 mg, 0,09 mmols), DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente. A solução amarela clara

resultante foi deixada agitar durante uma hora. Após este tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer [4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]metanol (20,6 mg, 56% de produção) como um sólido branco fofo. [4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]metanol foi isolado como seu sal de formiato. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,50 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 4H), 1,54 (s, 3H); LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 420,13; encontrada 420,1.

Exemplo 28. Síntese de {4-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}metanol.

[00783] {4-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-7-(2,3-diclorofenil)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}metanol foi sintetizado de maneira similar ao Exemplo 27, exceto que (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila foi substituído por (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina ^1H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 8,53 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 3H), 3,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 3,27 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 476,2; encontrada 476,4.

Exemplo 29. Síntese de 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metanol.



Etapa 1.

[00784] Um frascote de micro-ondas de 5 mL foi carregado com 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(*tert*-butóxi)carbonil]amino}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxilato de etila (200 mg, 0,36 mmols), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (86 mg, 0,4 mmols), Xantphos (42 mg, 0,07 mmols), dioxano desgaseificado (3,6 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (187 μ L, 1,08 mmols), sequencialmente. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (33,1 mg, 0,0362 mmols) foi adicionado ao frascote em uma porção. A mistura foi em seguida desgaseificada durante mais 5 min antes de ela ser selada. A mistura foi em seguida aquecida para 120°C por meio de radiação por micro-ondas e agitada durante 1,5 horas. Após este tempo, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para um óleo laranja. Este óleo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(*tert*-butóxi)carbonil]amino}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxilato de etila (197 mg, 86% de produção) como uma espuma laranja. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₉H₃₉ClN₇O₅S: 632,2; encontrada 632,5.

Etapas 2.

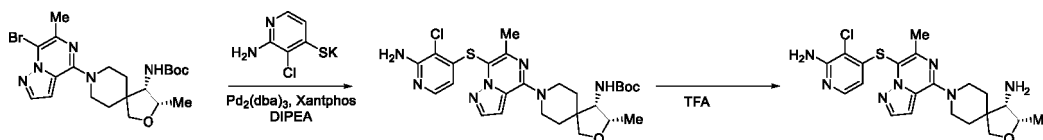
[00785] Um frascote de 20 mL foi carregado com 7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(*terc*-butóxi)carbonil]amino]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxilato de etila (197 mg, 0,31 mmols) e DCM (3 mL). A solução laranja resultante foi em seguida resfriada para -78°C . Uma vez resfriada, DIBAL-H (1 M em DCM, 1,2 mL, 1,2 mmols) foi adicionado à solução de uma maneira gota a gota, e a mistura resultante foi deixada agitar a -78°C durante 30 min. Após este tempo, a mistura de reação foi aquecida para 0°C e agitada durante mais 30 min. A mistura de reação foi em seguida resfriada para -78°C mais uma vez. A mistura de reação foi em seguida vertida em solução de sal de Rochelle aquoso saturado (10 mL) pré-resfriada para 0°C , e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante a noite enquanto deixando a mistura aquecer para temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura bifásica foi transferida para um funil separatório, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi em seguida extraída com DCM, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto so obtido foi em seguida purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-2-(hidroximetil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (93 mg, 51% de produção) como um sólido estanho. LC-EM (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 590,2; encontrada 590,6.

Etapas 3.

[00786] Um frascote de 20 mL em temperatura ambiente foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-2-(hidroximetil)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (93 mg, 0,158 mmols),

DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente. A solução amarela resultante foi deixada agitar durante uma hora antes de a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo dourado denso que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer {7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-4-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}metanol (40,2 mg, 52% de produção) como seu sal de formiato. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (ddt, J = 13,5, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,33 (qd, J = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,37 (ddd, J = 14,0, 11,3, 2,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, J = 4,2 Hz, 3H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₂H₂₉ClN₇O₂S: 490,2; encontrada 490,4.

Exemplo 30. Síntese de (3S,4S)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapa 1.

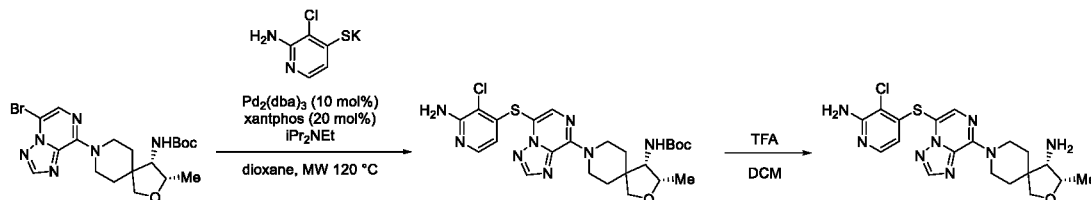
[00787] Um frascote de micro-ondas de 8 mL foi carregado com *N*-[(3S,4S)-8-{7-bromo-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (200 mg, 0,4163 mmols), 3-cloro-4-(potassiosulfanil)piridin-2-amina (99,2 mg, 0,49 mmols), Xantphos (48 mg, 0,08 mmols), dioxano degaseificado (4,16 mL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (215 µL, 1,24 mmols), sequencialmente. A mistura resultante foi degaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (38.1 mg, 0,04163 mmols) foi adicionado ao frascote em uma porção. A mistura foi em seguida

desgaseificada durante mais 5 min antes de ela ser selada. A mistura foi em seguida aquecida para 120°C por meio de radiação por micro-ondas e agitada durante 1,5 horas. Após este tempo, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para um óleo laranja. A purificação por cromatografia de coluna resultou em *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (233 mg, 100% de produção) como um óleo laranja. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₆H₃₄ClN₇O₃S: 560,2; encontrada 560,3.

Etapa 2.

[00788] Um frasconete de 20 mL em temperatura ambiente foi carregado com *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (233 mg, 0,41 mmols), DCM (2 mL), e TFA (1 mL), sequencialmente. A solução vermelha-laranja resultante foi deixada agitar durante uma hora antes de a mistura de reação ser concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo vermelho espesso que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (54 mg, 26% de produção) como sal de formiato. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,32 (qd, *J* = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,38 (ddd, *J* = 14,0, 11,3, 2,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, *J* = 4,2 Hz, 4H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₂₇ClN₇OS: 460,2; encontrada 460,4.

Exemplo 31. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

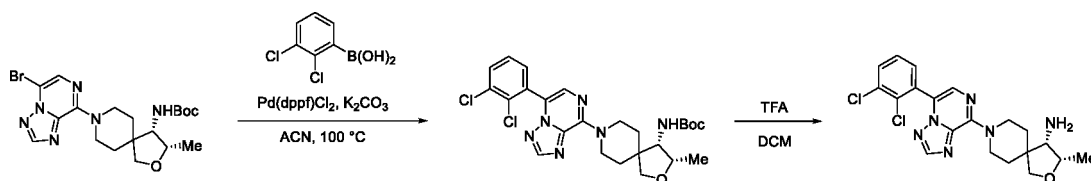
[00789] *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (50 mg, 106 μ mol), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (31,5 mg, 159 μ mol), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9*H*-xanten-4-il]difenilfosfano (conhecido como XantPhos) (12,2 mg, 21,2 μ mol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (10 mg, 10,6 μ mol) e uma barra de agitação magnética revestida com Teflon foram sequencialmente adicionados a um frascote de micro-ondas de 2,5 mL. O frascote foi tampado, e em seguida purgado com gás de nitrogênio durante 3 min. A este frascote foi em seguida adicionado dioxano (1,1 mL), que foi purgado com gás de nitrogênio durante 30 minutos, seguido pela adição de *N,N*-di-isopropiletilamina (36,7 μ L, 212 μ mol). Esta mistura heterogênea foi em seguida aquecida em um micro-ondas para 120°C durante 1,5 horas. A reação foi filtrada sobre uma almofada de celite, lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel. LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₄H₃₂ClN₈O₃S: 547,2; encontrada 547,2.

Etapas 2.

[00790] A uma solução de *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-

azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (58 mg, 106 μ mol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (706 μ L). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante uma hora. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep para produzir (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (20 mg, 38,6%) como sal de ácido fórmico. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,38 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,39 – 5,20 (m, 2H), 4,35 (qd, *J* = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,70 – 3,51 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 3H), 1,81 (dt, *J* = 14,1, 3,6 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₉H₂₄ClN₈OS: 447,1; encontrada 447,4.

Exemplo 32, Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapas 1.

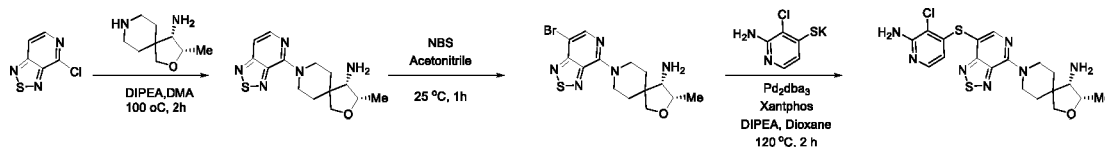
[00791] A um frascote de reação foram adicionados N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (100 mg, 213 μ mol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (60,8 mg, 319 μ mol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (34,7 mg, 42,6 μ mol), e K₂CO₃ (117 mg, 852 μ mol). A mistura foi borrifada com N₂ durante 10 minutos antes da adição em ACN (2,1 mL). A reação foi agitada a 100°C durante uma hora. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna para produzir o

produto desejado. LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{25}H_{31}Cl_2N_6O_3$: 533,2; encontrada 533,5.

Etapa 2.

[00792] A uma solução de N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (56 mg, 104 μ mol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (260 μ L). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 1,5 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep para produzir (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (18,5 mg, 38,5 μ mol, 37%) como o sal de ácido fórmico. 1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,36 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 5,15 (ddt, J = 28,2, 13,7, 3,2 Hz, 2H), 4,33 (qd, J = 6,5, 4,4 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,62 (ddd, J = 14,1, 9,9, 4,3 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 13,8, 11,0, 2,9 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 3H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{20}H_{23}Cl_2N_6O$: 433,1; encontrada 433,2.

Exemplo 33. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legendas da figura: acetonitrila - dioxano

Etapa 1.

[00793] A uma solução de 4-cloro-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridina (230 mg, 1,34 mmols) e N-[(3*S*,4*S*)-8-cloro-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]chloranamina (454 mg, 1,87 mmols) em DMA (7 mL) foi adicionado DIPEA (1 mL, 6,70 mmols) a 25°C. A mistura foi

tampada e aquecida para 110°C durante duas horas. Após este tempo, a reação foi resfriada para 25°C e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₄H₂₀N₅OS: 306,14; encontrada 306,1.

Etapas 2.

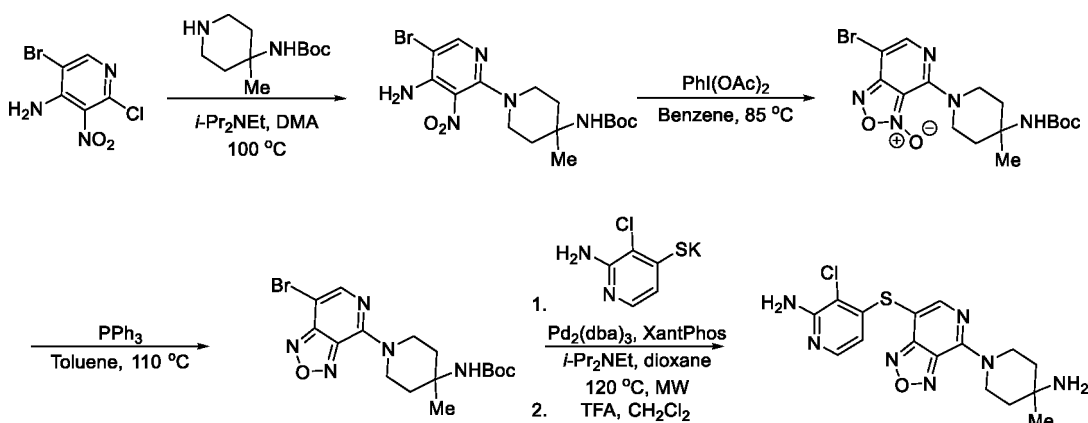
[00794] A uma solução de (3*S*,4*S*)-3-metil-8-{[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-7-il}-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (409 mg, 1,34 mmol) em ACN (3,94 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (261 mg, 1,47 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluída com EtOAc (6 mL), lavada com NaHCO₃ saturado (2 x 3 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto submetido à etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₄H₁₉BrN₅OS: 384,04; encontrada 384,2.

Etapas 3.

[00795] A um frasconete de micro-ondas foram adicionados (3*S*,4*S*)-8-{7-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (80 mg, 208 µmol), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (82,6 mg, 416 µmol), Pd₂dba₃ (19,0 mg, 20,8 µmol), Xantphos (24 mg, 41,6 µmol), e DIEPA (53 mg, 416 µmol), e dioxano degaseificado (1 mL). A mistura foi purgada com N₂ e evacuada três vezes. A mistura de reação foi agitada sob condições de micro-ondas a 130°C durante duas horas. A mistura resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (78,0 mg, 168 µmol, 80,8 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (s,

1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 6,6, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), δ 3,73 – 3,56 (m, 2H), 3,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 3H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₉H₂₃ClN₇OS₂: 464,10; encontrada 464,3.

Exemplo 34. Síntese de 4-[[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]piridin-7-il]sulfanil]-3-cloropiridin-2-amina.



Legendas da figura: tolueno – benzeno - dioxano

Etapas 1.

[00796] A uma solução de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridin-4-amina (0,50 g, 1,98 mmols) em DMA (9,90 mL) foi adicionado *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (0,63 g, 2,96 mmols) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 mL, 9,89 mmols) em temperatura ambiente. A reação foi aquecida para 100°C durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido à etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z [M + H]⁺ calculada para C₁₆H₂₅BrN₅O₄: 430,1; encontrada 430,1.

Etapas 2.

[00797] *N*-[1-(4-amino-5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de *tert*-butila (650 mg, 1,51 μ mol) foi em benzeno (7,55 mL, 0,2 M). Acetato de (acetilóxi)(fenil)- λ^3 -iodanila (0,53 g, 1,66 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com DCM,

lavada com NaHCO_3 até o pH 8, e seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à etapa seguinte. LC-EM (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}_4$: 428,1; encontrada 427,9.

Etapas 3.

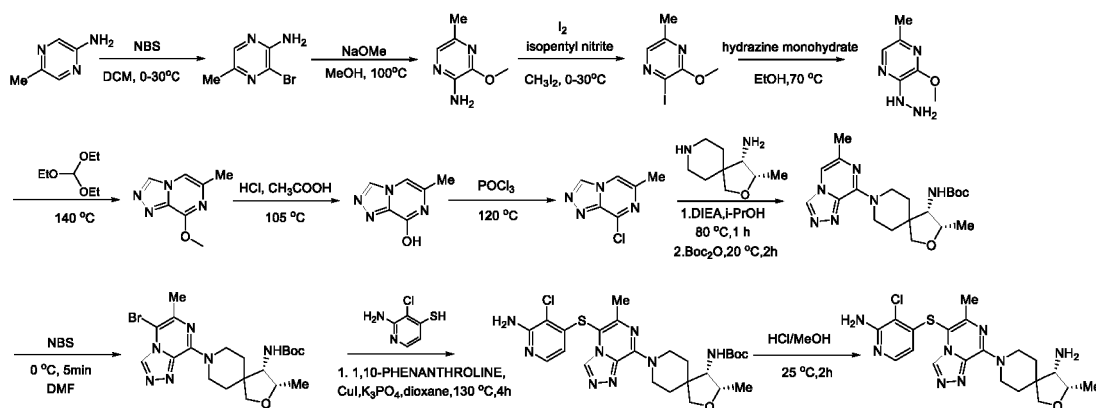
[00798] Uma solução de trifenilfosfina (0,12 g, 0,46 mmol) em PhMe (0,5 mL) foi adicionada a uma solução de 3-óxido de 7-bromo-4-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]piridina de *tert*-butila (0,15 g, 0,35 mmol) em PhMe (1,24 mL). A mistura de reação foi agitada durante 4 horas a 110°C, filtrada através da almofada de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto resultante foi submetido à etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 412,1; encontrada 412,0.

Etapas 4.

[00799] Um frascote de micro-ondas foi carregado com *N*-(1-{7-bromo-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (0,075g, 0,181mmol), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (0,072 g, 0,362 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0,016 g, 0,0181 mmol), xantphos (0,02 g, 0,0362 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,0944 mL, 0,543 mmol). A mistura foi desgaseificada antes da adição em dioxano desgaseificado (1,80 mL 0,1 M). O frascote de reação foi evacuado e purgado com N_2 três vezes antes de agitação sob condições de micro-ondas a 130°C durante duas horas. Após 1,5 horas, LCMS mostrou conversão total. A mistura de reação foi filtrada através da almofada de celite e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (3 mL), e TFA (1 mL) foi adicionado a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante uma hora naquela temperatura. A mistura

de reação foi concentrada sob pressão reduzida e submetida à coluna. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa forneceu 4-{[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]piridin-7-il]sulfanil}-3-cloropiridin-2-amina (52,7 mg, 61% de produção). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,97 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,33 (s, 4H), 1,89 (s, 4H), 1,42 (s, 3H). LC-EM (ESI): m/z $[M + H]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{OS}$: 392,1; encontrada 392,3.

Exemplo 35. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legendas da figura: isopentil nitrito – mono-hidrato de hidrazina – fenantrolina - dioxano

Etapas 1.

[00800] À mistura de 5-metilpirazin-2-amina (10 g, 92 mmols) em DCM (300 mL) foi adicionado NBS (16 g, 91,63 mmols) em uma porção a 0°C sob N_2 . A mistura foi agitada a 30°C durante uma hora. A mistura resultante foi vertida em Na_2SO_3 saturado aquoso (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 3-bromo-5-metil-pirazin-2-amina (12 g, 69% de produção,) como um sólido amarelo claro. ^1H

RMN (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7,82 (s, 1 H) 4,79 - 5,03 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H).

Etapla 2.

[00801] À mistura de 3-bromo-5-metil-pirazin-2-amina (31 g, 164,87 mmols) em MeOH (150 mL) foi adicionado NaOMe (14 g, 263,79 mmols) em uma porção a 30°C sob N_2 . A mistura foi agitada a 100°C durante 6 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi dissolvido em água (100 mL). A mistura foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (para fornecer 3-metóxi-5-metil-pirazin-2-amina (21 g, 92% de produção) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 4.59 (br s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H)

Etapla 3.

[00802] A uma solução de 3-metóxi-5-metil-pirazin-2-amina (21 g, 150,91 mmols) em CH_2I_2 (40 mL) foram adicionados isopentil nitrita (35,36 g, 301,82 mmols, 40,64 mL) e I_2 (45,96 g, 181,09 mmols, 36.48 mL) a 0°C. A mistura foi aquecida para 30°C e agitada a 30°C durante 3 horas. A mistura de reação foi vertida em 300 mL de Na_2SO_3 saturado aquoso e a fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 2-iodo-3-metóxi-5-metil-pirazina (21 g, 55,65% de produção) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H)

Etapla 4.

[00803] À mistura de 2-iodo-3-metóxi-5-metil-pirazina (5 g, 20

mmols) em EtOH (50 mL) a 70°C sob N₂ foi adicionado mono-hidrato de hidrazina (5,01 g, 100 mmols, 4.9 mL) em uma porção. A mistura foi agitada a 70°C durante 48 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna para fornecer (3-metóxi-5-metil-pirazin-2-il)hidrazina (2,16 g, 14,01 mmols, 70% de produção) como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₆H₁₁N₄O: 155,1; encontrada 155,2.

Etapas 5.

[00804] A mistura de (3-metóxi-5-metil-pirazin-2-il)hidrazina (2 g, 12,97 mmols) e ortoformiato de trietila (17,8 g, 120,24 mmols, 20 mL) foi aquecida a 140°C sob N₂ durante uma hora. A solução de reação foi filtrada e a massa filtrada foi secas sob pressão reduzida para fornecer 8-metóxi-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,5 g, 70,4% de produção) como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₇H₉N₄O: 165,1; encontrada 165,1.

Etapas 6.

[00805] À mistura de 8-metóxi-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (740 mg, 4,51 mmols) em CH₃COOH (18 mL) foi adicionado HCl (1N, 6 mL) em uma porção. A mistura foi agitada a 105°C durante uma hora. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (740 mg) como um sólido marrom. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₆H₇N₄O: 151,1; encontrada 151,1.

Etapas 7.

[00806] A mistura de 6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (900 mg, 5,99 mmol) em POCl₃ (29.70 g, 193,70 mmols, 18,00 mL) foi aquecida a 120°C durante uma hora. O excesso de POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi em seguida extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (100 mL) para remover qualquer POCl₃ restante. A mistura resultante foi vertida em água (300 mL) e agitada durante 2

min. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 8-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (900 mg, 84,61% de produção,) como um sólido marrom escuro.

Etapa 8.

[00807] À mistura de 8-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (400 mg, 2,37 mmols) e (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (403,49 mg, 2,37 mmols) em i-PrOH (20 mL) foi adicionado DIEA (1,53 g, 11,85 mmols, 2,06 mL). A mistura foi aquecida para 80°C e agitada durante uma hora. Após uma hora, Boc₂O (517.25 mg, 2,37 mmols, 544,47 µL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 20°C durante duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etila=5/1 a 0:1) para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-3-metil-8-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (800 mg, 1,95 mmols, 82,1% de produção) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 4,63 (br d, *J*=10,80 Hz, 2 H) 4,17 - 4,24 (m, 1 H) 4,01 (br dd, *J*=10,69, 4,30 Hz, 1 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 2,26 (s, 2 H) 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 1,53 - 1,59 (m, 4 H) 1,52 (s, 1 H) 1,49 (s, 1 H) 1,45 (s, 9 H) 1,18 - 1,25 (m, 4 H).

Etapa 9.

[00808] À mistura de N-[(3*S*,4*S*)-3-metil-8-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (700 mg, 1,74 mmols) em DMF (7 mL) foi adicionado NBS (309 mg, 1,74 mmols). A mistura foi agitada a 0°C durante 5 min. A mistura resultante foi extinta por adição de Na₂SO₃ aquoso saturado (10 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para

fornecer N-[(3S,4S)-8-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (500 mg, 59.7% de produção) como um sólido vermelho. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₂₀H₃₀BrN₆O₃: 481,15; encontrada 481,3.

Etapla 10.

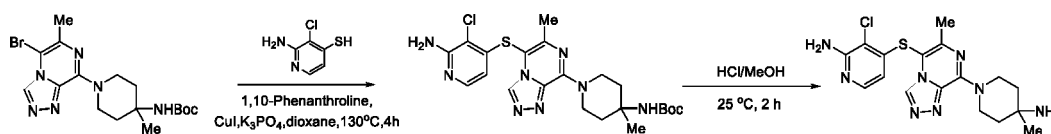
[00809] A uma solução de N-[(3S,4S)-8-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (200 mg, 415 µmol) em dioxano (3 mL) foram adicionados 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (166 mg, 1,04 mmols), K₃PO₄ (176 mg, 830 µmol), 1,10-fenantrolina (14,9 mg, 83,1 µmol) e CuI (7,91 mg, 41,5 µmol). A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 4 horas. A reação foi monitorada por LCMS. A reação foi filtrada e concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (éter de petróleo:acetato de etila=5: 1, 0: 1) para fornecer N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (80 mg, 32,7% de produção) como sólido branco. LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₂₅H₃₄ClN₈O₃S: 561,2; encontrada 561,3.

Etapla 11.

[00810] A mistura de N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (20 mg, 35,6 µmol) em HCl/MeOH (1 mL) foi agitada a 25°C durante duas horas. A reação foi monitorada por LCMS e HPLC. A mistura de reação foi concentrada para secar, e ajustada para o pH = 7 com NaOH em MeOH a -78°C, em seguida filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3S,4S)-8-[5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (10 mg, 60% de produção,) como sólido

branco. LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{20}H_{26}ClN_8OS$: 461,16; encontrada 461,2. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,99 (s, 1 H) 7,60 (d, $J = 5,50$ Hz, 1 H) 5,88 (d, $J = 5,50$ Hz, 1 H) 5,26 – 4,96 (m, 1 H) 4,57 (s, 1 H) 4,34 - 4,21 (m, 1 H) 4,05 - 3,71 (m, 4 H) 3,07 (d, $J = 5,01$ Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,03 - 1,67 (m, 4 H) 1,25 (d, $J = 6,48$ Hz, 3 H).

Exemplo 36. Síntese de 4-[[8-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il]sulfanil]-3-cloro-piridin-2-amina.



Legenda: fenantrolina

Etapla 1.

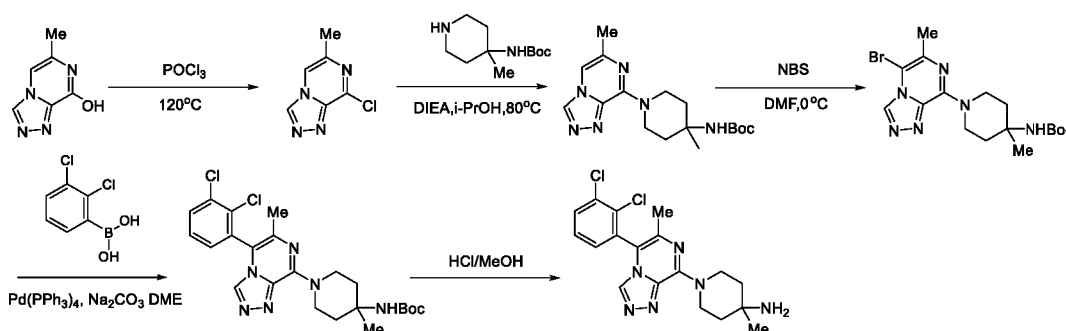
[00811] A uma solução de 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (122 mg, 764 μ mol) em dioxano (2 mL) foi adicionado N-[1-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (130 mg, 305 μ mol), K_3PO_4 (129 mg, 611 μ mol), 1,10-fenantrolina (11,0 mg, 61,1 μ mol) e CuI (6 mg, 30,5 μ mol). A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[1-[5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (60 mg, 37% de produção) como um sólido branco. LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{22}H_{30}ClN_8O_2S$: 505,18; encontrada 505,3.

Etapla 2.

[00812] A mistura de N-[1-[5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (30 mg, 59 μ mol) em HCl/MeOH (2 mL) foi agitada a 25°C durante duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvida in MeOH (2 mL) e o pH da

solução foi ajustada para o pH 7 pela adição de NaOH em MeOH a -78°C. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-[[8-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il]sulfanil]-3-cloro-piridin-2-amina (10 mg, 40% de produção) como um sólido branco; encontrada 405,3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,96 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 5,50 Hz, 1 H) 5,85 (d, J = 5,50 Hz, 1 H) 4,47 (s, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 1,79 - 1,59 (m, 4 H) 1,25 (s, 2 H); LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₁₇H₂₂ClN₈S: 405,1; encontrada 405,1.

Exemplo 37. Síntese de 1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-piperidin-4-amina.



Etapa 1.

[00813] A mistura de 6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (120 mg, 799,27 µmol) e POCl₃ (3,30 g, 21,52 mmols, 2,00 mL) foi aquecida para 120°C e agitada durante uma hora. O excesso de POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi em seguida extinta com NaHCO₃ saturado aquoso (100 mL) para remover qualquer POCl₃ restante. A mistura resultante foi vertida em água (300 mL) e agitada durante 2 min. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 8-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (120 mg, 80,2% de produção) como um sólido marrom escuro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,05 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 2,09 (s, 3 H).

Etapas 2.

[00814] À mistura de 8-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (120 mg, 711,81 µmol) e N-(4-metil-4-piperidil)carbamato de *terc*-butila (198 mg, 925,36 µmol) em *i*-PrOH (2 mL) foi adicionado DIEA (460 mg, 3,56 mmols, 619.93 µL). A mistura foi aquecida para 80°C e agitada durante uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[4-metil-1-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (160 mg, 55% de produção) como um sólido vermelho. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,99 (s, 1 H) 7,55 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H) 3,68 (br t, *J*=11,13 Hz, 2 H) 2,26 (d, *J*=0,98 Hz, 3 H) 2,21 (br d, *J*=13,08 Hz, 2 H) 2,02 (s, 1 H) 1,58 - 1,67 (m, 2 H) 1,43 - 1,51 (m, 9 H) 1,37 (s, 3 H).

Etapas 3.

[00815] À mistura de N-[4-metil-1-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (160 mg, 461,86 µmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NBS (82,20 mg, 461,86 µmol) em uma porção a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 10 min. A mistura foi extinta por adição de Na₂SO₃ saturado aquoso (10 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[1-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (180 mg, 91,6% de produção) como um sólido vermelho. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 4,83 (br s, 2 H) 4,46 (br s, 1 H) 3,82 (br s, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,16 (br d, *J*=15,21 Hz, 2 H) 2,06 (s, 1 H) 1,70 (ddd, *J*=14,22, 10,47, 3,97 Hz, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,42 (s, 3 H)

Etapas 4.

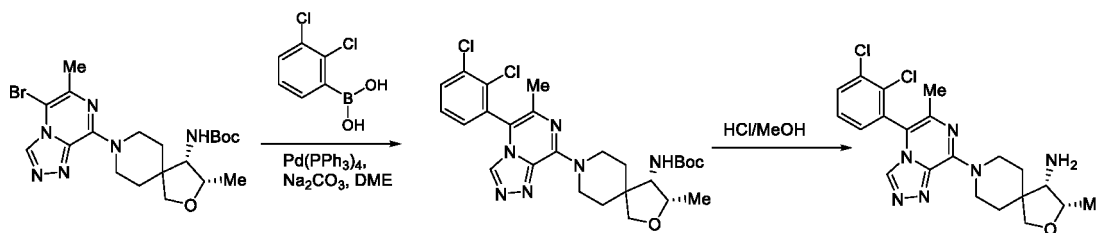
[00816] À mistura de N-[1-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (180

mg, 423,21 μmol) e ácido (2,3-diclorofenil)borônico (121 mg, 634,81 μmol) em DME (2 mL) e H_2O (1 mL) foram adicionados $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63,58 mg, 55,02 μmol) e Na_2CO_3 (112 mg, 1,06 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 80°C e agitada durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *tert*-butila (100 mg, 47.6 % de produção) como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: 491,2; encontrada 491,2.

Etapa 5.

[00817] A mistura de N-[1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *tert*-butila (100 mg, 203,5 μmol) em HCl/MeOH (6 mL) foi agitada a 20°C durante uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-4-metil-piperidin-4-amina (66 mg, 160,24 μmol , 78% de produção) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,86 (s, 1 H) 7,84 (dd, $J=7,89$, 1,75 Hz, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 5,10 (br s, 2 H) 3,99 (br s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,05 (br t, $J=5,26$ Hz, 5 H) 1,59 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6$: 391,11; encontrada 391,1,

Exemplo 38. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



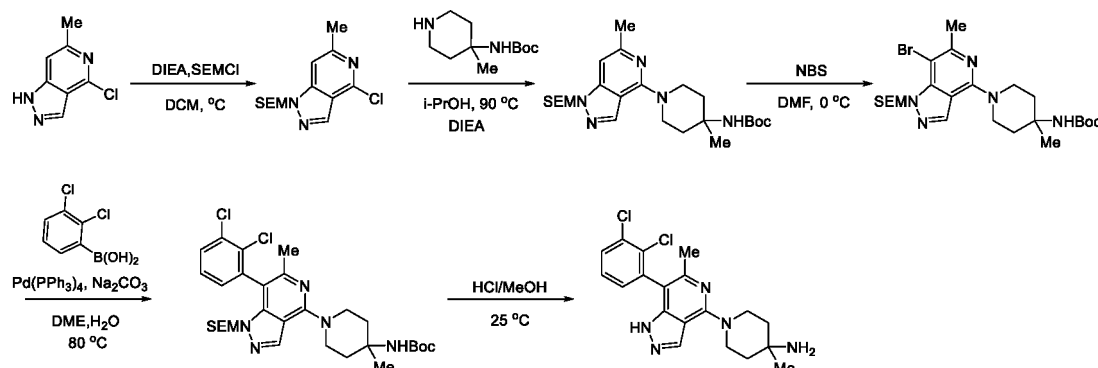
Etapas 1.

[00818] À mistura de N-[(3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (150 mg, 311,60 µmol) e ácido (2,3-diclorofenil)borônico (89,19 mg, 467,40 µmol) em DME (2 mL) foram adicionados Pd(PPh₃)₄ (46,81 mg, 40,51 µmol) e Na₂CO₃ (82,57 mg, 779,00 µmol). A mistura foi aquecida e agitada a 80°C durante duas horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (90 mg, 51,70% de produção) como um sólido branco. LCMS (ESI): *m/z* [M +H] calculada para C₂₆H₃₂Cl₂N₆O₃: 547,19; encontrada 547,3.

Etapas 2.

[00819] Uma solução de N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (40 mg, 73,06 µmol) em HCl/MeOH (3 mL) foi agitada a 25°C durante 1,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (29 mg, 77,94% de produção de sal de HCl) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,92 (s, 1 H) 7,86 (dd, *J*=7,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,56 (d, *J*=3,30 Hz, 1 H) 5,36 (br s, 1 H) 5,17 (br s, 1 H) 4,36 (dd, *J*=6,42, 4,10 Hz, 1 H) 4,08 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H) 3,96 (d, *J*=9,17 Hz, 1 H) 3,80 (br s, 2 H) 3,55 (d, *J*=4,16 Hz, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,07 - 2,17 (m, 3 H) 1,91 (br d, *J* = 12,47 Hz, 1 H) 1,32 - 1,39 (m, 3 H). LMS (ESI): *m/z* [M +H] calculada para C₂₁H₂₅Cl₂N₆O: 447,1; encontrada 447,1.

Exemplo 39. Síntese de 1-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-piperidin-4-amina.



Etapa 1.

[00820] A uma solução de 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,5 g, 2,98 mmols) em DCM (3 mL) foram adicionados SEM-Cl (1,24 g, 7.46 mmols, 1,32 mL) e DIEA (3,86 g, 29,8 mmols, 5,20 mL) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 4 horas. A reação foi vertida em água gelada e agitada durante 5 min. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer 2-[(4-cloro-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metóxi]etil-trimetil-silano (365 mg, 41,1% de produção). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H) 3.66 - 3.60 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 0.98 - 0.91 (m, 2 H), 0.01 -0.05 (m, 9 H); LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₁₃H₂₁ClN₃OSi: 298,1; encontrada 298,3;

Etapa 2.

[00821] A uma solução de 2-[(4-cloro-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metóxi]etil-trimetil-silano (350 mg, 1,18 mmols) em *i*-PrOH (1 mL) foram adicionados DIEA (911 mg, 7,05 mmols, 1,23 mL) e N-(4-metil-4-piperidil)carbamato de *tert*-butila (755 mg, 3,53 mmols) e a mistura foi agitada a 90°C durante 24 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[4-

metil-1-[6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (384 mg, 68,7% de produção). ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 5,54 - 5,49 (m, 2 H) 4,01 - 3,96 (m, 1 H) 3,53 (t, $J = 8,11$ Hz, 1 H) 3,48 - 3,30 (m, 3 H) 2,25 (s, 2 H) 2,09 (d, $J = 12,72$ Hz, 2 H) 1,91 (s, 1 H) 1,59 - 1,49 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H) 1,26 (s, 3 H) 0,85 - 0,72 (m, 2 H) -0,12 (s, 9 H); LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ 476,3; encontrada 476,3.

Etapas 3.

[00822] A uma solução de N-[4-metil-1-[6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (250 mg, 525 μmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NBS (112 mg, 630 μmol) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 0,5 h. e em seguida vertida em saturado aquoso Na_2SO_3 (9 mL) e filtrada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-[1-[7-bromo-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (160 mg, 54,9% de produção). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 8,19 (s, 1 H) 5,68 (s, 2 H) 4,43 (s, 1 H) 4,04 (d, $J = 12,96$ Hz, 2 H) 3,71 - 3,63 (m, 2 H) 3,45 - 3,55 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 2,19 - 2,07 (m, 2 H) 1,78 - 1,66 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,41 (s, 3 H) 0,99 - 0,80 (m, 2 H) 0,09 - 0,01 (m, 9 H); LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$: 556,2; encontrada 556,0.

Etapas 4.

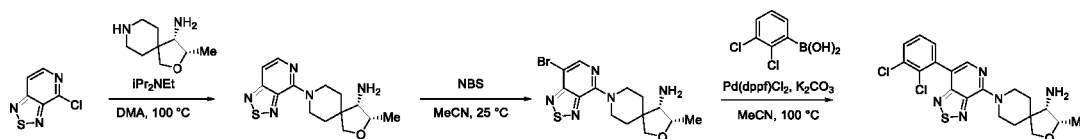
[00823] A uma solução de N-[1-[7-bromo-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (50 mg, 90,2 μmol) em H_2O (0,2 mL) e DME (1 mL) foi adicionado ácido (2,3-diclorofenil)borônico (18,9 mg,

99,2 μmol), Na_2CO_3 (19.1 mg, 180 μmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,4 mg, 9,02 μmol). A mistura foi agitada sob N_2 a 80°C durante 6 horas, resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-[1-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *terc*-butila (20,0 mg, 32,2 μmol , 35,7% de produção). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$: 620,3; encontrada 620,3.

Etapas 5.

[00824] A mistura de *terc*-butil-N-[1-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato (40 mg, 64,5 μmol) em HCl/MeOH (2 mL cada) foi agitada a 25°C durante 0,5 hr. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 1-[7-(2,3-diclorofenil)-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-piperidin-4-amina (2,7 mg, 10,70% de produção,). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,53 (J = 8,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,30 (t, J = 7,89 Hz, 1 H) 7,16 (J = 7,58, 1,47 Hz, 1 H) 4,31 (t, J = 14,12 Hz, 2 H) 3,58 - 3,33 (m, 2 H) 2,06 (s, 3 H) 1,92 - 1,75 (m, 4 H) 1,42 (s, 3 H); LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 390,1; encontrada 390,3.

Exemplo 40. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapas 1.

[00825] A uma solução de 4-cloro-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina (230 mg, 1,34 mmols) e (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-

amina (454 mg, 1,87 mmols) em DMA (6,7 mL) foi adicionado DIPEA (1,19 mL, 6.70 mmols) a 25°C. A mistura foi tampada e aquecida para 110°C durante duas horas, resfriada para 25°C, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₄H₂₀N₅OS: 306,14; encontrada 306,1.

Etapas 2.

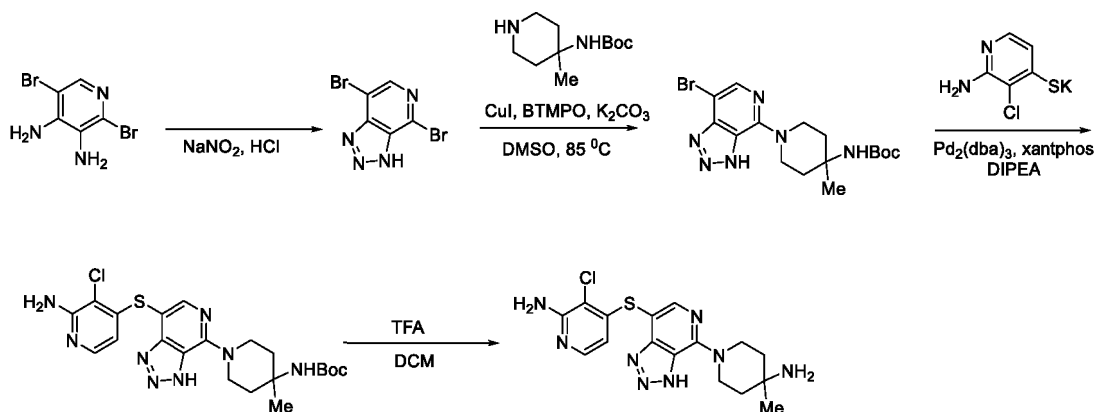
[00826] A uma solução de (3*S*,4*S*)-3-metil-8-{[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-7-il}-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (409 mg, 1,34 mmol) em acetonitrila (3,94 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (261 mg, 1,47 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Após concentração sob pressão reduzida, o resíduo bruto foi diluído com EtOAc (6 mL), lavado com NaHCO₃ saturado (2 x 3 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto desse modo obtido foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₄H₁₉BrN₅OS: 384,04; encontrada 384,2.

Etapas 3.

[00827] A um frascote de 20 mL contendo (3*S*,4*S*)-8-{7-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (166 mg, 431 µmol) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (123 mg, 646 µmol), dicloreto de ferro de cloreto de paládio(2+) bis(ciclopenta-1,3-dien-1-ildifenilfosfano) metileno (70,3 mg, 86,2 µmol), e carbonato de potássio (237 mg, 1,72 mmols). O frascote foi estimulado com N₂. ACN (4,31 mL) foi adicionado e o frascote foi selado e aquecido para 100°C. Após uma hora, a reação foi resfriada para 25°C, filtrada através de celite, eluída com EtOAc e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-

amina (12,1 mg, 5,7% de produção) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,33 (m, 2H), 5,19 – 5,08 (m, 2H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 13,9$, 10,4, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (ddd, $J = 13,9$, 10,5, 2,9 Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 3H), 1,80 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$: 450,1; encontrada 450,3.

Exemplo 41. Síntese de 4- $\{[4-(4\text{-amino-4-metilpiperidin-1-il})\text{-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il]sulfanil}\}$ -3-cloropiridin-2-amina.



Etapa 1.

[00828] A uma suspensão de 2,5-dibromopiridina-3,4-diamina (2,5 g, 9,36 mmols) em HCl a 2 N aquoso (12,4 mL) a 0°C foi adicionada uma solução aquosa de nitrito de sódio (3,7 mL de água, 965 mg). Na conclusão de adição, a solução foi vigorosamente agitada durante duas horas enquanto mantendo a temperatura de reação a 0°C. Após este tempo, a mistura de reação foi filtrada, e o sólido coletado foi lavado com água gelada e secado sob pressão reduzida para fornecer 4,7-dibromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (2,38 g, 91% de produção) como um sólido estanho claro. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $\text{C}_5\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_4$: 276,9; encontrada 277,0.

Etapa 2.

[00829] Um frascote foi carregado com 4,7-dibromo-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (753 mg, 2,70 mmols), *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (867 mg, 4,05 mmols), iodeto de cobre (51,4 mg, 0,27 mmols), fosfato de tripotássio (573 mg, 2,70 mmols), *N,N*-bis(2,4,6-trimetoxifenil)oxalamida (BTMPO, 113 mg, 0,27 mmols), e DMSO desgaseificado (5 mL), sequencialmente. O frascote foi em seguida selado, e o espaço vazio da reação foi evacuado e carregado com N₂. Este procedimento foi repetido duas vezes e o frascote foi em seguida colocado em um bloco de reação pré-aquecido a 120°C. Após agitação durante 16 horas, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi também diluída com acetato de etila e lavado com água (4 x 50 ml) e cloreto de sódio saturado aquoso (1 x 25 mL), sequencialmente. A solução lavada foi seca sobre sulfato de magnésio. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado cromatografia de coluna para fornecer (1-(7-bromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (213 mg, 19% de produção) como um sólido amarelo. LC-EM (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₁₆H₂₃BrN₆O₂: 411,1; encontrada 410,9.

Etapa 3.

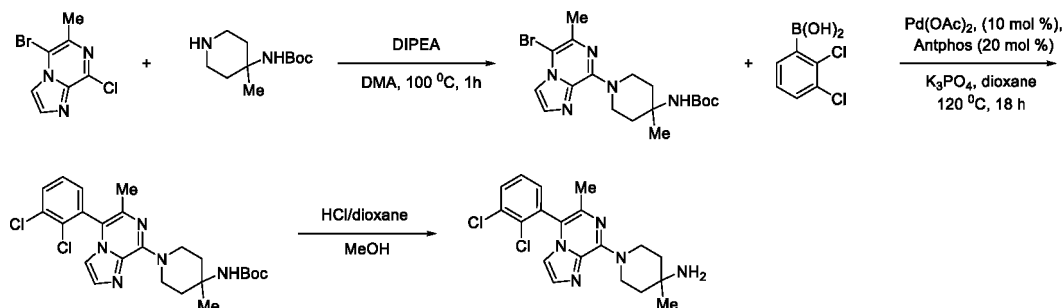
[00830] Um frascote de micro-ondas de 5 mL foi carregado com *N*-(1-{7-bromopirazolo[1,5-a]pirazin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (37,3 mg, 0,09 mmols), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (21,6 mg, 0,10 mmols), Xantphos (10,5 mg, 0,018 mmols), dioxano desgaseificado (909 µL), e *N,N*-di-isopropiletilamina (47,4 µL, 0,27 mmols), sequencialmente. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 min, e em seguida tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (8,32 mg, 0,01 mmols) foi adicionado ao frascote em uma porção. A mistura foi em seguida desgaseificada durante mais 5 min antes de ela ser selada, e a mistura

foi aquecida para 120°C por meio de radiação por micro-ondas e agitada durante 1,5 horas. Após este tempo, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para um óleo laranja. Este óleo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer *N*-(1-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila como um óleo laranja impuro que foi submetido para a etapa seguinte sem outra purificação. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₂₇ClN₈O₂S: 491,2; encontrada 491,4.

Etapas 4.

[00831] Um frasconete de 20 mL foi carregado com *N*-(1-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (33 mg, 0,07 mmols), DCM (2 mL), e TFA (0,5 mL), sequencialmente, em temperatura ambiente. A solução amarela resultante foi deixada agitar durante uma hora. Após este tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo laranja. Este resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 4-{[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il]sulfanil}-3-cloropiridin-2-amina (7,7 mg, 29% de produção) como um sólido branco fofo. 4-{[4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il]sulfanil}-3-cloropiridin-2-amina foi isolado como seu sal de formiato. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 14,0, 9,5, 4,0 Hz, 2H), 2,01 – 1,88 (m, 4H), 1,57 (s, 3H); LC-EM (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₆H₂₀ClN₈S: 391,1; encontrada 391,2.

Exemplo 42, Síntese de 1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00832] A uma solução de 5-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (800 mg, 3,24 mmols) em DMA (16,2 mL) foram adicionados N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (762 mg, 3,56 mmols) e DIPEA (16,2 mmols). A mistura de reação foi agitada em um frascote tampado a 100°C durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida, removendo o máximo possível de DMA. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-(1-{5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (1,10 g, 80 %). LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₁₈H₂₇BrN₅O₂: 424,13; encontrada 424,4.

Etapas 2.

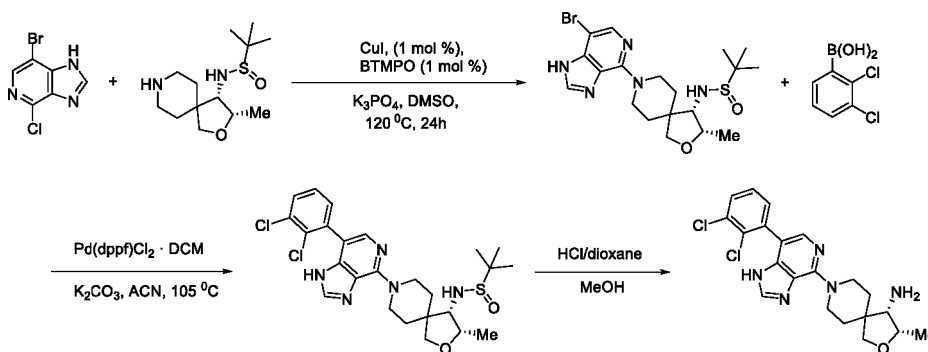
[00833] A um frascote foi adicionado N-(1-{5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il}-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (100 mg, 235 µmol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (53,8 mg, 282 µmol), Antphos (17,4 mg, 47,0 µmol), K₃PO₄ (149 mg, 705 µmol), e Pd(OAc)₂ (5,27 mg, 23,5 µmol). A mistura foi evacuado sob vácuo local durante 10 min antes da adição em dioxano desgaseificado (2,34 mL). A mistura resultante foi carregada com N₂ e desgaseificado três vezes antes de agitar a 105°C durante duas horas. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de lavagem de celite com DCM e MeOH. o filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-{1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila (95,0 mg, 82,6 %). LCMS (ESI): m/z $[M+H]$ calculada para $C_{24}H_{30}Cl_2N_5O_2$: 490,2; encontrada 490,4.

Etapas 3.

[00834] A uma solução de N-{1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de *terc*-butila (115 mg, 234 μ mol) em metanol (1,9 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano (482 μ L, 1,93 mmols). A reação foi agitada em frascote tampado durante 4 horas. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (Biotage) para produzir o produto desejado 1-[5-(2,3-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metilpiperidin-4-amina (10,0 mg, 25,6 μ mol, 13,2 %) como o sal de ácido fórmico. 1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,92 – 3,77 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 (dt, $J = 11,7, 4,8$ Hz, 6H), 1,49 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{19}H_{22}Cl_2N_5$: 390,1; encontrada 390,1.

Exemplo 43. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00835] A um frascote de reação foram adicionados 7-bromo-4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (130 mg, 559 μ mol), 2-metil-N-[(3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]propano-2-sulfinamida (153 mg, 559 μ mol), CuI (106 mg, 559 μ mol), K₃PO₄ (118 mg, 559 μ mol), e BTMPO (235 mg, 559 μ mol). O frascote foi evacuado e carregado com N₂ três vezes antes da adição em dimetil sulfoxido (1 mL). A reação foi agitada no frascote tampado a 120°C durante 24 horas. A mistura de reação resultante foi diluída com EtOAc e H₂O. A camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. A camada orgânica resultante foi seca sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir o produto desejado, N-[(3S,4S)-8-{7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (60 mg, 22,9 %). LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₁₉H₂₉BrN₅O₂S: 470,1; encontrada 470,2.

Etapas 2.

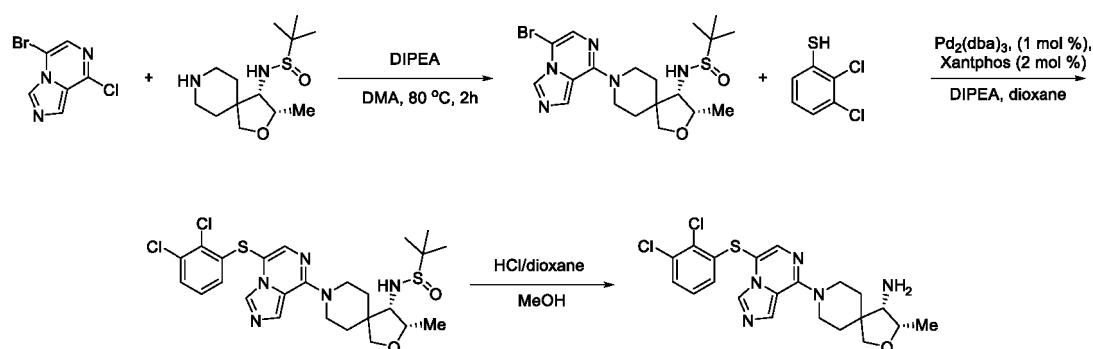
[00836] A um frascote de reação foram adicionados N-[(3S,4S)-8-{7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (50 mg, 106 μ mol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (30,3 mg, 159 μ mol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17,3 mg, 21,2 μ mol), e K₂CO₃ (43,9 mg, 318 μ mol). A mistura foi evacuada e carregada com N₂ três vezes antes da adição em acetonitrila (1,05 mL). A reação foi agitada a 100°C durante 2 horas. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-[(3S,4S)-8-{7-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (25,0 mg,

44.0%). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{25}H_{32}Cl_2N_5O_2S$: 536,1; encontrada 536,3.

Etapa 3.

[00837] A uma solução de N-((3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-diclorofenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (25 mg, 46,5 μ mol) em metanol (1 mL) foi adicionada uma solução a 4 M de cloreto de hidrogênio (34,7 μ L, 139 μ mol) em dioxano. A mistura de reação foi agitada em um frascote tampado em temperatura ambiente durante duas horas. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para produzir (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-diclorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (5,00 mg, 24,8 %). 1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 41,6 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,96 (dd, J = 16,0, 10,6 Hz, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 4H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{21}H_{24}Cl_2N_5O$: 432,1; encontrada 432,2.

Exemplo 44. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00838] A uma solução de 5-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina (30 mg, 129 µmol) em DMA (1 mL) foi adicionada 2-metil-N-((3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)propano-2-sulfinamida (38,6 mg, 141 µmol) e DIPEA (112 µL, 645 µmol). A mistura foi tampada e agitada a 80°C durante duas horas. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi separada e em seguida lavada mais 3 vezes com H₂O. A camada orgânica combinada foi separada, seca sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-((3*S*,4*S*)-8-(5-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30,0 mg, 49,5%). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₁₉H₂₉BrN₅O₂S: 470,1; encontrada 470,3.

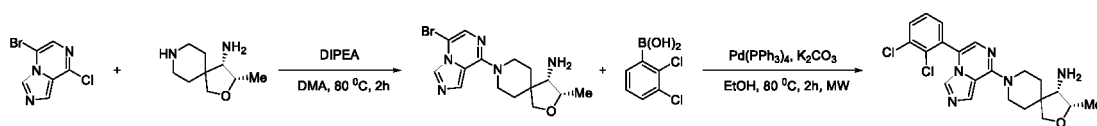
Etapas 2.

[00839] Em um frascote de micro-ondas foram adicionados N-((3*S*,4*S*)-8-(5-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30 mg, 63,7 µmol), 2,3-diclorobenzenotiol (22,7 mg, 127 µmol), Xantphos (7,34 mg, 12,7 µmol), Pd₂(dba)₃ (2,84 mg, 6,37 µmol) e DIPEA (16,4 mg, 127 µmol). O frascote foi evacuado durante 10 min antes da adição em dioxano desgaseificado (637 µL). A mistura foi purgada e evacuada com gás de N₂ três vezes. A reação foi submetida às condições de micro-ondas durante duas horas a 110°C. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2,3-diclorofenil)tio)imidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23,0 mg, 63,5%). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculada para C₂₅H₃₂Cl₂N₅O₂S₂: 568,1; encontrada 568,3.

Etapas 3.

[00840] A uma solução de N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2,3-diclorofenil)tio)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23 mg, 40,4 μmol), em metanol (2 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (1 mL, 4.00 mmols). A mistura de reação foi agitada em um frascote tampado em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para produzir (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (7,00 mg, 37,4 %). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,70 – 3,50 (m, 2H), 2,04 – 1,84 (m, 4H), 1,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), LCMS (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₁H₂₄Cl₂N₅OS: 464,1; encontrada 464,2.

Exemplo 45. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.

**Etapas 1.**

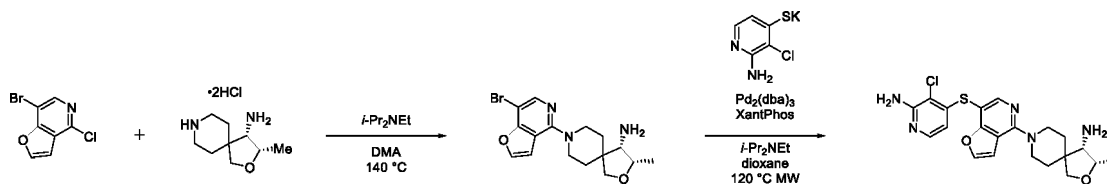
[00841] A uma solução de 5-bromo-8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 516 μmol) em DMA (2 mL) foram adicionados (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (135 mg, 567 μmol) e DIPEA (447 μL, 2,57 mmols). A mistura foi tampada e agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação resultante foi diluída com EtOAc e NH₄OH. A camada orgânica foi separada e em seguida lavada mais três vezes com H₂O. A camada orgânica resultante foi separada, seca sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia de coluna para produzir (3*S*,4*S*)-8-(5-bromoimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (113 mg, 60,1%). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₁₅H₂₁BrN₅O: 366,09; encontrada 366,2.

Etapa 2.

[00842] (3*S*,4*S*)-8-(5-Bromoimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (113 mg, 308 μmol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (88,1 mg, 462 μmol), tetracis(21,2 mg, 18,4 μmol), e carbonato de potássio (127 mg, 924 μmol) foram adicionados a um frasconete de micro-ondas. O frasconete foi estimulado com N₂ antes da adição em EtOH desgaseificado (3,94 mL). A mistura foi purgada e evacuada com N₂ três vezes. A reação foi aquecida sob irradiação por micro-ondas durante duas horas a 110°C. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada de celite, concentrada sob pressão reduzida e resíduo foi purificado por fase reversa para produzir o (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-diclorofenil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (35,0 mg, 26,3 %) como sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,40 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 2H), 4,33 (qd, *J* = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 1,95 (s, 4H), 1,79 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₂₄Cl₂N₅O: 432,1; encontrada 432,2.

Exemplo 46. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]furo[3,2-*c*]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Etapas 1.

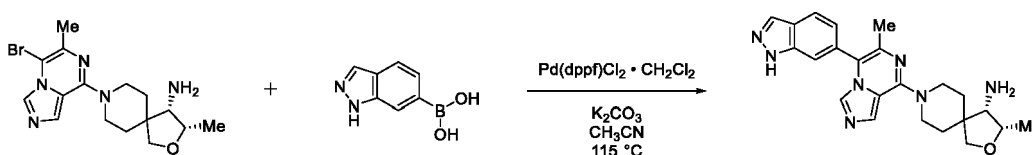
[00843] A uma solução de 7-bromo-4-clorofuro[3,2-c]piridina (250 mg, 1,07 mmols) e (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (311 mg, 1,28 mmols, sal de HCl) em dimetilacetamida (5,35 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (931 µL, 5,35 mmols) em temperatura ambiente. A solução foi em seguida aquecida a 140°C durante 18 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna rápida para produzir (3*S*,4*S*)-8-{7-bromofuro[3,2-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (390 mg, 100%) como um óleo amarelo claro viscoso. LC-EM (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calculada para C₁₆H₂₁BrN₃O₂: 366,1; encontrada 366,2.

Etapas 2.

[00844] A um frasconete de micro-ondas de 5 mL foram adicionados (3*S*,4*S*)-8-{7-bromofuro[3,2-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (100 mg, 273 µmol), 3-cloro-4-(potássiosulfanil)piridin-2-amina (81 mg, 409 µmol), XantPhos (32 mg, 54,6 µmol), e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (25 mg, 27,3 µmol). O frasconete foi em seguida tampado e purgado com N₂, seguido da adição de dioxano desgaseificado (3 mL) e DIPEA (95 µL, 546 µmol). A mistura foi aquecida para 120°C durante duas horas sob irradiação por micro-ondas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de celite, lavada com MeOH a 20%/DCM, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de sílica-gel, seguida pela purificação por HPLC preparatória produziu (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]furo[3,2-c]piridin-4-il}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (7,9 mg, 7% de produção) como um sal de ácido fórmico. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,39 (dt, *J* = 14,2, 4,5 Hz, 1H),

4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,44 (ddd, $J = 14,0, 10,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 3H), 1,75 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LC-EM (ESI): m/z $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{25}ClN_5O_2S$: 446,1; encontrada 446,3.

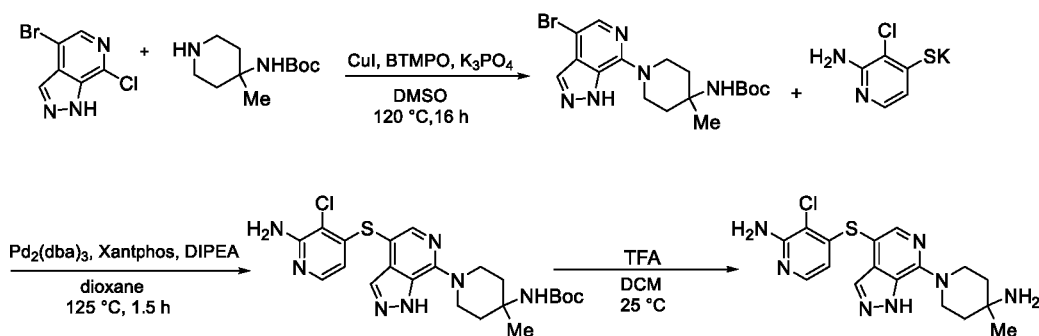
Exemplo 47. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-[5-(2H-indazol-6-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



[00845] A um frascote de cintilação de 40 mL foram adicionados (3*S*,4*S*)-8-[5-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (0,1 g, 262 μ mol), ácido (1H-indazol-6-il)borônico (50,8 mg, 314 μ mol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (21,3 mg, 26,2 μ mol) e carbonato de potássio (143 mg, 1,04 mmols). O frascote foi tampado e o espaço vazio foi em seguida purgado com gás de nitrogênio durante 3 min. À mistura de sólidos foi em seguida adicionado ACN (3,61 mL) que havia sido borrifado com gás de nitrogênio durante 45 minutos. A solução heterogênea foi em seguida aquecida para 100°C durante uma hora. Dimetilacetamida (0,5 mL), ACN (0,5 mL), Pd(dppf)Cl₂·DCM (21,3 mg, 26,2 μ mol), e ácido (1H-indazol-6-il)borônico (20 mg, 123 μ mol) foram adicionados à solução. A solução foi em seguida borrifada com gás de nitrogênio durante 10 minutos. A reação foi em seguida deixada agitar a 115°C durante mais 16 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de celite, que foi lavada com 20% de MeOH/DCM e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparatória para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[5-(1H-indazol-6-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (8,0 mg, 7% de produção) como sal de ácido fórmico. ¹H RMN

(500 MHz, metanol-*d*4) δ 8.55 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (dt, $J = 8.3$, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 2.7$, 1.0 Hz, 2H), 7.19 (dt, $J = 8.3$, 1.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.21 (m, 3H), 3.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 14.4$, 9.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{23}H_{28}N_7O$: 418,2; encontrada 418,4.

Exemplo 48. Síntese de 4-((7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina.



Legenda: dioxano

Etapas 1.

[00846] A um frasconete carregado com 4-bromo-7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (200 mg, 0,860 mmols), N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (276 mg, 1,29 mmols), cobre iodide (16.3 mg, 0,08603 mmols), fosfato de tripotássio (182 mg, 0,860 mmols), e *N,N*-bis(2,4,6-trimetoxifenil)oxalamida (BTMPO) (36,1 mg, 0,08603 mmols), foi adicionado DMSO desgaseificado (860 μ L). O frasconete foi tampado e o espaço vazio da reação foi evacuado e carregado com N_2 e mistura foi deixada agitar a 120°C durante a noite. A mistura resultante foi diluída com acetato de etila, filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna para fornecer (1-(4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (240 mg, 68%). LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$

calculada para $C_{17}H_{24}BrN_5O_2$: 410,1; encontrada 409,9.

Etapas 2.

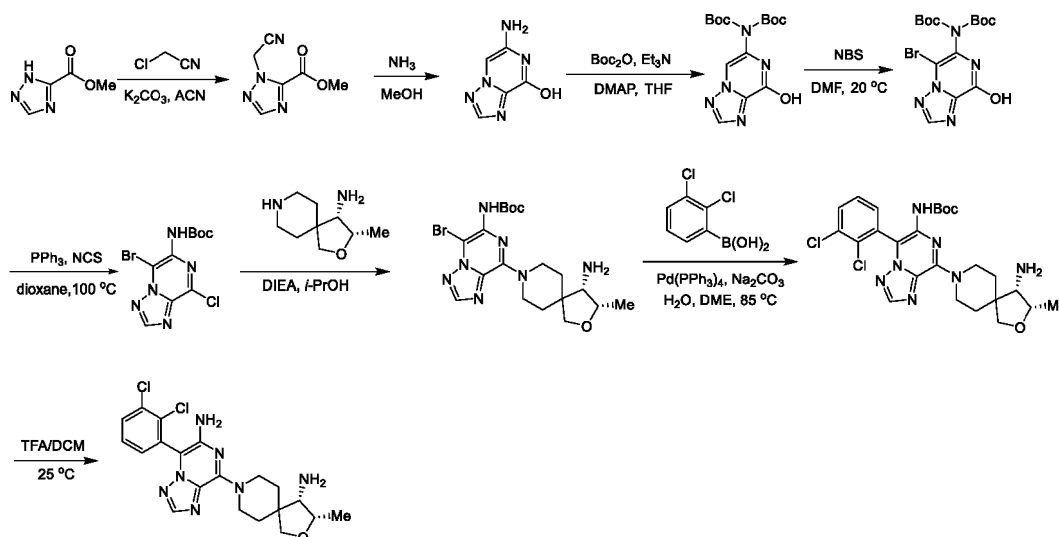
[00847] A um frasconete de micro-ondas carregado com (1-(4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (47 mg, 0,115 mmols), 2-amino-3-cloropiridina-4-tiolato de potássio (34,1 mg, 0,1717 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (6,29 mg, 0,0069 mmols), e xantphos (6.62 mg, 0,0115 mmols), foi adicionado dioxano desgaseificado (1,14 mL) seguido por DIPEA (60 μ L, 0,343 mmols). O frasconete foi tampado e o espaço vazio da reação evacuado e carregado com N_2 . O frasconete foi tampado e o espaço vazio da reação foi evacuado e carregado com N_2 e a mistura foi deixada agitar a 125°C durante 1,5 horas. A mistura resultante foi em seguida diluída com acetato de etila, filtrada através da almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer (1-(4-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila, 19 mg (33%) como uma película amarela clara. LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{22}H_{28}ClN_7O_2S$: 490,2; encontrada 490,5.

Etapas 3.

[00848] A uma solução de diclorometano (3 mL) de (1-(4-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (19 mg, 0,038 mmols) foi adicionado ácido trifluoroacético (500 μ L). A solução homogênea resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 4-((7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina, (10,7 mg, 71%) como sal de formiato. 1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,26 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 3,77 (m, 2H),

1,96 (m, 4H), 1,58 (s, 3H). LC-EM (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_{17}H_{21}ClN_7S$: 390,1; encontrada 390,4.

Exemplo 49. Síntese de (3S,4S)-8-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legenda: dioxano

Etapla 1.

[00849] À mistura de 4H-1,2,4-triazole-3-carboxilato de metila (15 g, 118,02 mmol) e 2-cloroacetonitrila (13 g, 177,02 mmols, 11,23 mL) em ACN (200 mL) foi adicionado K_2CO_3 (32 g, 236 mmols). A mistura foi aquecida para 80°C durante 24 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer 2-(cianometil)-1,2,4-triazole-3-carboxilato de metila (5 g, 25,50% de produção). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculada para $C_6H_7N_4O_2$: 167,1; encontrada 167,0, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 5,79 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H).

Etapla 2.

[00850] A mistura de 2-(cianometil)-1,2,4-triazole-3-carboxilato de metila (5 g, 30,10 mmols) em $NH_3/MeOH$ (100 mL, 30%) foi agitada a 25°C durante 24 hr. MTBE (100 mL) foi adicionado gota a gota à

mistura de reação e o precipitado formado foi isolado por filtragem para fornecer 6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ol (3,4 g, 22,5 mmols, 74 % de produção). LCMS (ESI): m/z: [M +H] calculada para C₅H₆N₅O:152,1; encontrada 152,3, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11,24 (br s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 5,35 (s, 2 H).

Etapas 3.

[00851] À mistura de 6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-ol (3 g, 19,8 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado TEA (6,03 g, 59,55 mmols, 8,3 mL), Boc₂O (13,00 g, 59,55 mmols, 13,68 mL) e DMAP (242,52 mg, 1,99 mmols). A mistura foi agitada a 30°C durante 3 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer *tert*-butil-N-*tert*-butoxicarbonil-N-(8-hidróxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)carbamato (700 mg, 10,04% de produção). LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₁₅H₂₂N₅O₅: 352,1; encontrada 352,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 12,51 (br s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 1,41 (s, 18 H).

Etapas 4.

[00852] À mistura de N-*tert*-butoxicarbonil-N-(8-hidróxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)carbamato de *tert*-butila (400 mg, 1,14 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado NBS (222,88 mg, 1,25 mmols) a 0°C sob N₂. A mistura foi agitada a 0°C durante 5 min e em seguida extinta com Na₂SO₃ (aq. sat.). Um precipitado amarelo formou-se e foi isolado por filtragem para fornecer N-(5-bromo-8-hidróxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butila (430 mg, 83,40% de produção). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 13,01 (br s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 1,41 (s, 18 H).

Etapas 5.

[00853] À mistura de N-(5-bromo-8-hidróxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butila (430 mg,

999,41 μmol) em dioxano (17 mL) foram adicionados PPh_3 (521,65 mg, 1,99 mmols) e NCS (272,25 mg, 2,04 mmols). A mistura foi agitada a 100°C durante 8 h e em seguida resfriada para temperatura ambiente. TEA (5 mL) foi adicionado durante 15 min, seguido por MTBE (10 mL). O precipitado formado foi isolado por filtração e purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-(5-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)carbamato de *tert*-butila (100 mg, 28,70% de produção) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,99 – 9,04 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Etapas 6.

[00854] À mistura de N-(5-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)carbamato de *tert*-butila (50 mg, 143,44 μmol) e cloridrato de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (29 mg, 143,4 μmol , HCl) em *i*-PrOH (3 mL) foi adicionado DIEA (92 mg, 717 μmol , 124 μL). A mistura foi agitada a 80°C durante 2 h e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il]carbamato de *tert*-butila (20 mg, 28,91% de produção). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrN}_7\text{O}_3$: 482,1, encontrada 482,2.

Etapas 7.

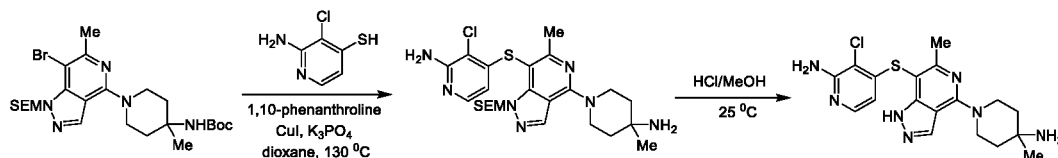
[00855] A uma solução de N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il]carbamato de *tert*-butila (22 mg, 45,6 μmol) em DME (1 mL) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (13,0 mg, 68,4 μmol), Na_2CO_3 (9,67 mg, 91,2 μmol , 3,11 μL) em H_2O (0,2 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,27 mg, 4,56 μmol). A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 0,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna para fornecer *terc*-butil-N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il]carbamato (12 mg, 47,9% de produção). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] calculada para C₂₅H₃₂Cl₂N₇O₃: 548,2; encontrada 548,2.

Etapas 8.

[00856] A uma solução de N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il]carbamato de *terc*-butila (10 mg, 18.2 µmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 48 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada para secar e redissolvida em MeOH. A solução foi ajustada para o pH 7 com NaOH/MeOH (0,5 N) a -78°C. A mistura foi em seguida concentrada e quaisquer sólidos foram removidos por filtração. O filtrado final foi dissolvido com MeOH e agitado com resina de permuta de íon durante 4 horas. A resina foi em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (1 mg, 12,2% de produção). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,66 - 8,36 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,51 - 7,37 (m, 1 H) 5,23 - 5,00 (m, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 4,35 - 4,24 (m, 1 H) 4,04 - 3,99 (m, 1 H) 3,89 (d, J = 9,65 Hz, 1 H) 3,60 - 3,53 (m, 2 H) 1,93 - 1,88 (m, 2 H) 1,74 - 1,71 (m, 1 H) 1,30 (d, J = 6,14 Hz, 3 H); LCMS (ESI): *m/z* [M +H] calculada para: C₂₀H₂₄Cl₂N₇O: 448,1; encontrada 448,2.

Exemplo 50. Síntese de 4-[[4-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il]sulfanil]-3-cloro-piridin-2-amina.



Legendas da figura: fenantrolina - dioxano

Etapas 1.

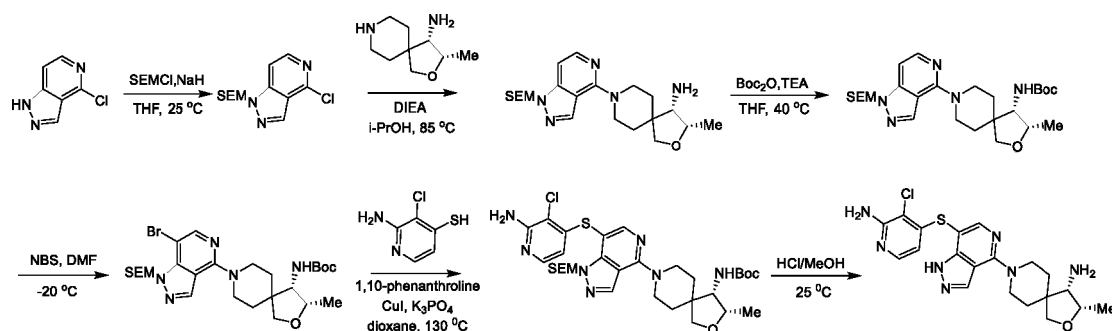
[00857] Dioxano desgaseificado (4.00 mL) foi adicionado à mistura de N-[1-[7-bromo-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *tert*-butila (60 mg, 108 µmol), 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (34,8 mg, 216 µmol), 1,10-fenantrolina (5,85 mg, 32,5 µmol), K₃PO₄ (45,9 mg, 216 µmol) e CuI (4,12 mg, 21,6 µmol) sob N₂ e a mistura foi agitada a 130°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer N-[1-[7-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *tert*-butila (15,0 mg, 15,8 µmol, 21,9% de produção). LCMS (ESI): m/z: [M +H] calculada para C₂₉H₄₅ClN₇O₃SSi 634,27; encontrada 634,4.

Etapas 2.

[00858] Uma solução de N-[1-[7-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-6-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-4-metil-4-piperidil]carbamato de *tert*-butila (15 mg, 23,7 µmol) em HCl/MeOH (2 mL) foi agitada a 25°C durante uma hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida o resíduo foi dissolvido em MeOH (0,5 mL). A mistura resultante foi ajustada para o pH ~8 com NaOH/MeOH (0,5 M). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em DCM/MeOH (2 mL). A mistura foi filtradas e o filtrado foi para fornecer 4-[[4-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il]sulfanil]-3-cloro-piridin-2-amina (3,30 mg, 7,86 µmol,

33,2% de produção). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8.25 (s, 1 H) 7.49 (d, $J = 5.26$ Hz, 1 H) 5.68 (d, $J = 5.70$ Hz, 1 H) 4.40 (d, $J = 13.15$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 1.87 (s, 4 H) 1.46 (s, 3 H); LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{S}$ 404,13; encontrada 404,3.

Exemplo 51. Síntese de (3*S*,4*S*)-8-(7-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina.



Legendas da figura: fenantrolina - dioxano

Etapas 1.

[00859] A uma solução de 4-cloro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (2 g, 13,02 mmols) em THF anidro (25 mL) foi adicionado NaH (625 mg, 15,6 mmols, 60%) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 20 min SEM-Cl (2,82 g, 16,93 mmols, 3 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C. A reação foi agitada a 25°C durante 2 horas e em seguida extinta por lenta adição de H_2O . Após extração com EtOAc, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1,7 g, 5,99 mmols, 46% de produção). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{OSi}$: 284,1; encontrada 284,1.

Etapas 2.

[00860] A uma solução de 4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (400 mg, 1,41 mmols) em *i*-PrOH (8 mL) foram

adicionados bis-cloridrato de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (377 mg, 1,55 mmols) e DIEA (1,27 g, 9,87 mmols, 1,72 mL). A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 16 horas e em seguida concentrada para fornecer (3*S*,4*S*)-3-metil-8-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (600 mg, bruto) como sólido amarelo que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculada para C₂₁H₃₆N₅O₂Si: 418,3; encontrada 418,3.

Etapas 3.

[00861] A uma solução de (3*S*,4*S*)-3-metil-8-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (600 mg, 1,44 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados TEA (290 mg, 2,87 mmols, 399 µL) e Boc₂O (627 mg, 2,87 mmols, 660 µL). A mistura de reação foi agitada a 40°C durante uma hora e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer ((3*S*,4*S*)-3-metil-8-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butila (300 mg, 40% de produção). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 8,06 (s, 1 H) 8,01 (d, *J* = 5,99 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H) 5,69 (s, 2 H) 4,67 (d, *J* = 10,64 Hz, 1 H) 4,20 - 4,04 (m, 3 H) 3,81 - 3,74 (m, 3 H) 3,70 - 3,56 (m, 3 H) 2,22 (s, 1 H) 2,03 - 1,82 (m, 3 H) 1,77 - 1,68 (m, 1 H) 1,50 (s, 9 H) 1,26 (d, *J* = 6,36 Hz, 3 H) 0,00 (s, 9 H); LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calculada para C₂₆H₄₄N₅O₄Si: 518,3; encontrada 518,4.

Etapas 4.

[00862] A uma solução de N-[(3*S*,4*S*)-3-metil-8-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (300 mg, 579 µmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NBS (123 mg, 695 µmol) a -20°C. A

mistura de reação foi agitada a -20°C durante 30 min e em seguida extinta por adição de Na₂SO₃ (sat. aq.). A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (250 mg, 72% de produção). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8,06 (d, J = 1,34 Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 4,66 (d, J = 10,64 Hz, 1 H) 4,27 - 4,20 (m, 1 H) 4,09 - 3,94 (m, 3 H) 3,79 - 3,71 (m, 3 H) 3,69 - 3,61 (m, 3 H) 2,01 - 1,81 (m, 3 H) 1,76 - 1,67 (m, 1 H) 1,50 (s, 9 H) 1,26 (d, J = 6,36 Hz, 3 H) 1,02 - 0,892 (m, 2 H) -0,02 - 0,05 (m, 8 H); LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₂₆H₄₃BrN₅O₄Si: 598,2; encontrada 598,4.

Etapas 5.

[00863] A uma solução de N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (250 mg, 419 μmol) em dioxano (3,5 mL) foram adicionados 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (134 mg, 838 μmol), K₃PO₄ (177 mg, 838 μmol), 1,10-fenantrolina (15,1 mg, 83,8 μmol) e CuI (7,98 mg, 41,9 μmol). A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 48 horas sob N₂. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura de reação foi filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (50 mg, 73,9 μmol, 17% de produção). LCMS (ESI): m/z [M +H] calculada para C₃₁H₄₇ClN₇O₄SSi: 676,3; encontrada 676,1.

Etapas 6.

[00864] Uma solução de N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]-3-

metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (40 mg, 59,1 μ mol) em HCl/MeOH (2 mL) foi agitada a 25°C durante uma hora e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (3*S*,4*S*)-8-(7-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (16 mg, 60% de produção). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,61 - 8,42 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,48 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H) 5,72 (d, *J* = 5,62 Hz, 1 H) 4,61 - 4,42 (m, 2 H) 4,36 - 4,25 (m, 1 H) 4,00 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 3,60 - 3,37 (m, 2 H) 3,34 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H) 1,97 - 1,84 (m, 3 H) 1,76 (d, *J* = 13,08 Hz, 1 H) 1,30 (d, *J* = 6,48 Hz, 3 H); LCMS (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₀H₂₅ClN₇OS: 446,2; encontrada 446,0.

Exemplo 52: Síntese de 3-{4-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-7-il}-2-clorobenzonitrila.

[00865] 3-{4-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-7-il}-2-clorobenzonitrila foi sintetizada de maneira similar ao Exemplo 22, exceto que ácido (2-cloro-3-cianofenil)borônico foi usado em vez de ácido (2,3-diclorofenil)borônico. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,63 - 3,42 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,95 (dtd, *J* = 28,8, 9,9, 5,0 Hz, 2H), 1,79 (dd, *J* = 27,2, 13,3 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-EM (ESI): *m/z* [*M* + *H*] calculada para C₂₃H₂₆ClN₆O: 437,2; encontrada 437,4.

Exemplos Biológicos – Ensaio de Inibição de SHP2 Alostérica

[00866] Sem desejar estar ligado à teoria, SHP é alostericamente ativada através da inibição de peptídeos fosforilados por bis-tirosila em

seus domínios de Homologia Src 2 (SH2). A última etapa de ativação induz à liberação da interface autoinibitória de SHP2, que por sua vez torna a proteína tirosina fosfatase (PTP) de SHP2 ativa e disponível para reconhecimento de substrato e catálise de reação. A atividade catalítica de SHP2 foi monitorada usando o substrato substituto, DiFMUP, em um formato de ensaio de fluorescência imediato.

[00867] As reações de fosfatase foram realizadas em temperatura ambiente em placa de poliestireno preta de 96 cavidades, de base plana, de superfície não aglutinante (Corning, Cat # 3650) usando um volume de reação final de 100 μ L e as seguintes condições de tampão de ensaio: HEPES a 50 mM, pH 7,2, NaCl a 100 mM, EDTA a 0,5 mM, 0,05% de P-20, DTT a 1 mM.

[00868] A inibição de SHP2 por compostos da invenção (concentrações variando de 0,00005-10 μ M) foi monitorada usando um ensaio em que 0,2 nM de SHP2 foi incubado com 0,5 μ M de Peptídeo de Ativação 1 (sequência: H₂N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amida) ou Peptídeo de Ativação 2 (sequência: H₂N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-amida). Após incubação de 30 a 60 minutos a 25°C, o substrato substituto. DiFMUP (Invitrogen, Cat # D6567) foi adicionado à reação e a atividade foi determinada por leitura cinética usando um leitor de microplaca (Envision, Perkin-Elmer ou Spectramax M5, Molecular Devices). Os comprimentos de ondas de excitação e emissão foram de 340 nm e 450 nm, respectivamente. As taxas iniciais foram determinadas a partir de um ajuste linear dos dados, e as curvas de resposta à dose do inibidor foram analisadas usando ajuste de curva de regressão de IC₅₀ normalizado com normalização com base em controle.

[00869] Usando o protocolo acima, a inibição de SHP2 medida como estabelecido na Tabela 1.

Tabela 1: Inibição de SHP2 de Compostos Testados

Composto	IC₅₀ de SHP2, nM
Composto 2 (Exemplo 2)	190
Composto 3 (Exemplo 3)	34
Composto 6 (Exemplo 6)	1100
Composto 15 (Exemplo 15)	340
Composto 16 (Exemplo 16)	83

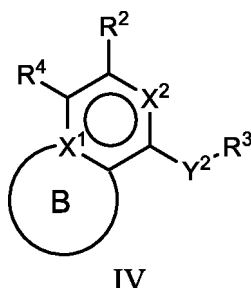
[00870] Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ter uma atividade de menos do que 1000 nM. Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ter uma atividade de cerca de 1 nM a cerca de 10 nM. Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ter uma atividade de menos do que de cerca de 1 nM. Em algumas modalidades, compostos da invenção podem ter uma atividade de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, compostos da invenção podem ter uma atividade de cerca de 100 nM a cerca de 10 μ M.

Equivalentes

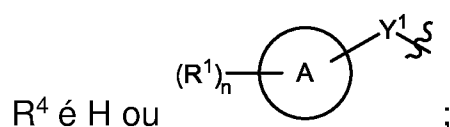
[00871] Enquanto a presente invenção foi descrita em conjunção com as modalidades específicas mencionadas acima, muitas alternativas, modificações e outras variações das mesmas tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica. Todas as tais alternativas, modificações e variações são pretendidas incluir-se no espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula IV:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato ou isômero do mesmo, em que :



A é uma cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, contanto que a

heteroarila não seja ou ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, -OH, -OR⁵, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila ou heteroarila;

Y^1 é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-NH_2$, halogênio, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila ou heteroarila; e em que a heterociclila não é ligada por meio de um átomo de nitrogênio;

Y^2 é $-NR^a-$, $-(CR^a)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, ou $-OC(O)O-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-NH_2$, em que 2 R^a , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, podem combinar-se para formar uma cicloalquila de 3 a 8 membros;

R^b é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-$

C₆alquila, -C₃-C₈cicloalquila, -C₂-C₆alquenila, ou heterociclila contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquenila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arila, heteroarila, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R³ é -H, -C₁-C₆alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -C₃-C₈cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R³ pode combinar-se com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆alquila, -OH, -NH₂, oxo, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R³ e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

R⁷ e R⁸ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆alquila, -C₂-C₆alquenila, -C₄-C₈cicloalquenila, -C₂-C₆alquinila, -C₃-C₈cicloalquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente

substituído com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{NR}^a-$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-(\text{CR}^a_2)_m-$.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{C}(\text{O})-$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ ou $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, ou $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, ou $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^a é $-\text{H}$.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^a é $-\text{OH}$.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^a é uma $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

12. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^a é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^b é -H.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_2-C_6$ alquenila opcionalmente substituída.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^b é uma heterociclila opcionalmente substituída contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, S, P, e O.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1$ - C_6 alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1$ - C_6 alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1$ - C_6 alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

25. Composto de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1$ - C_6 alquila.

26. Composto de acordo com a reivindicação 22, 23, ou 25, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

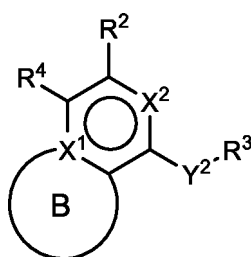
27. Composto de acordo com a reivindicação 22, 23, 25, ou 26, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

28. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1$ - C_6 alquila.

29. Composto de acordo com a reivindicação 24 ou 28, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1,

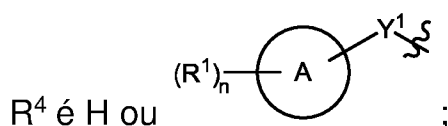
30. Composto de acordo com a reivindicação 24, 28, ou 29, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

31. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula IV é um composto de fórmula IV-Q:



IV-Q

ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato ou isômero do mesmo, em que:



A é uma arila ou heteroarila monocíclica ou policíclica de 5

a 12 membros, contanto que a heteroarila não seja  ou  ;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$, halogênio, $-C_1-C_6$ alquila, $-CN$, ou $-NR^5R^6$;

Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta;

X^1 é N ou C;

X^2 é N ou CH;

B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 5 a 12 membros ou uma heteroarila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, em que cada

heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^2 é $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ alquila, ou $-NH_2$; em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$;

Y^2 é $-NR^a-$, em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como desenhado, é ligada ao anel e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como desenhado, é ligada a R^3 ;

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$, contanto que o heterociclo formado pela combinação de R^3 e R^a não seja uma piperazinila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila;

m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2$,

33. Composto de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos

quais eles são ligados combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

34. Composto de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

35. Composto de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, ou 35, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1.

37. Composto de acordo com a reivindicação 32, 33, 35, ou 36, caracterizado pelo fato de que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

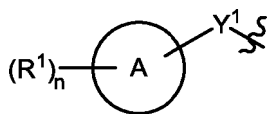
38. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

39. Composto de acordo com a reivindicação 34 ou 38, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$, em que n é 1,

40. Composto de acordo com a reivindicação 34, 38, ou 39, caracterizado pelo fato de que o espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-NH_2$,

41. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que R^4 é



42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que A é arila monocíclica ou policíclica.

43. Composto de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que A é fenila.

44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que A é heteroarila monocíclica ou policíclica.

45. Composto de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que A é piridinila.

46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado pelo fato de que Y^1 é $-S-$.

47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado pelo fato de que Y^1 é uma ligação direta.

48. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou halogênio.

49. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-OR^5$ ou $-NR^5R^6$.

50. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, halogênio ou $-NR^5R^6$.

51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-OR^5$.

52. Composto de acordo com a reivindicação 48 ou 51, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila.

53. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou halogênio.

54. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-NR^5R^6$.

55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

56. Composto de acordo com a reivindicação 49, 50, ou 54, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila.

57. Composto de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

58. Composto de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

59. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-H$.

60. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OH$.

61. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-C_1-C_6$ alquila, em que a alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, halogênio, $-OR^5$, ou $-NR^5R^6$.

62. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é metila.

63. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-NR^5R^6$.

64. Composto de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$.

65. Composto de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-C_1-C_6$ alquila.

66. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-H$.

67. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-NH_2$,

68. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que X^1 é N e X^2 é N.

69. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que X^1 é N e X^2 é CH.

70. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que X^1 é C e X^2 é N.

71. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que X^1 é C e X^2 é CH.

72. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado pelo fato de que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo de 5 a 12 membros monocíclico, em que cada heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

73. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado pelo fato de que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é um heterociclo policíclico de 5 a 12

membros, em que cada heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

74. Composto de acordo com a reivindicação 72 ou 73, caracterizado pelo fato de que o heterociclo B é substituído com um ou mais oxo.

75. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado pelo fato de que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila de 5 a 12 membros monocíclica, em que cada heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

76. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado pelo fato de que B, incluindo os átomos nos pontos de ligação, é uma heteroarila policíclica de 5 a 12 membros, em que cada heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, oxo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

77. Composto de acordo com a reivindicação 75 ou 76, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com uma ou mais $-C_1-C_6$ alquila.

78. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 77, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-OH$.

79. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 78, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-NH_2$.

80. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 79, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-(CH_2)_nNH_2$.

81. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 80, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-(CH_2)_nOH$.

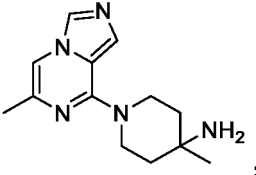
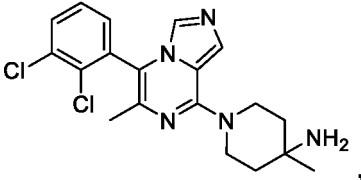
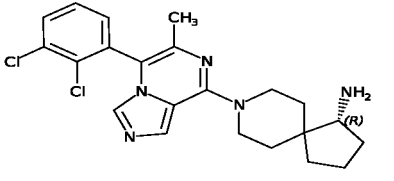
82. Composto de acordo com a reivindicação 80 ou 81, caracterizado pelo fato de que n é 1.

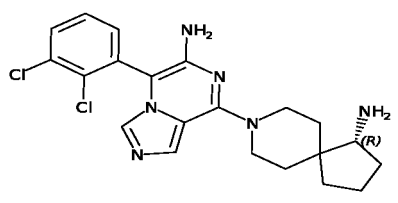
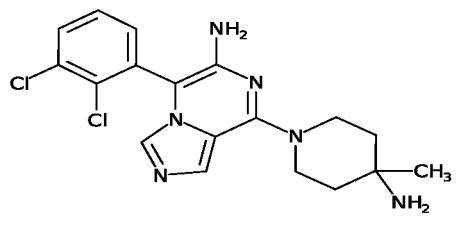
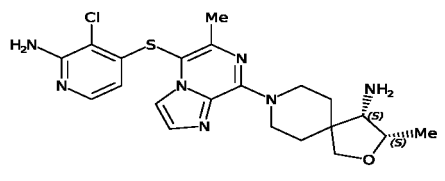
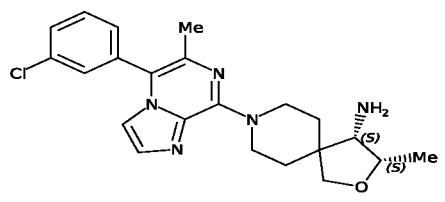
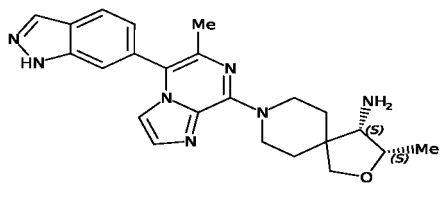
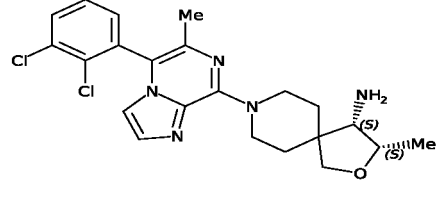
83. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 82, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-CF_3$.

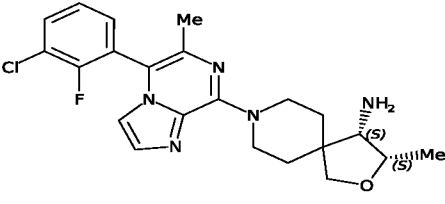
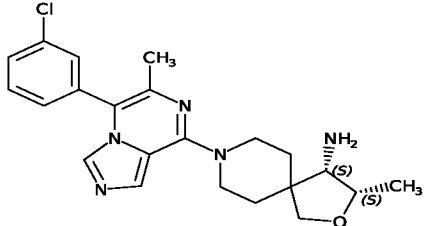
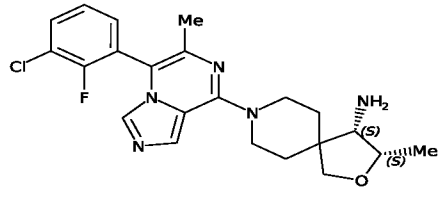
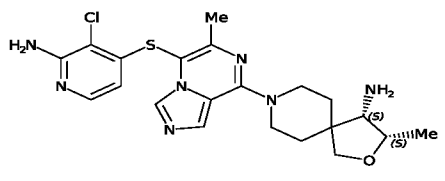
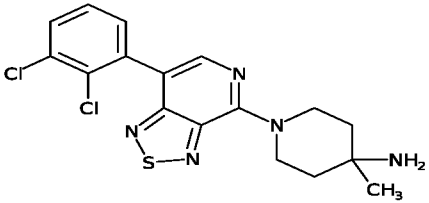
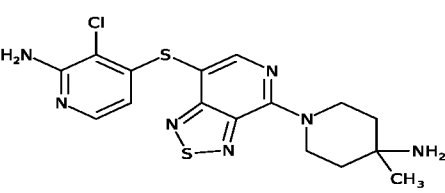
84. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 83, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-CHF_2$.

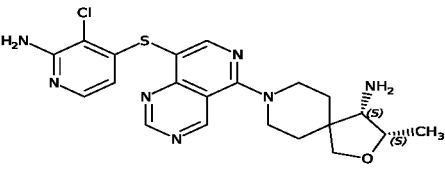
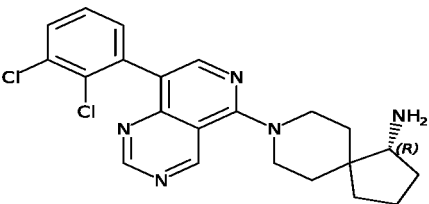
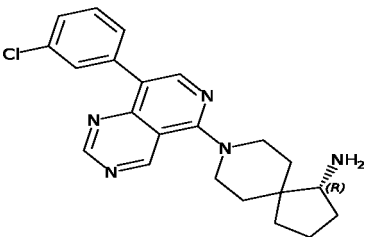
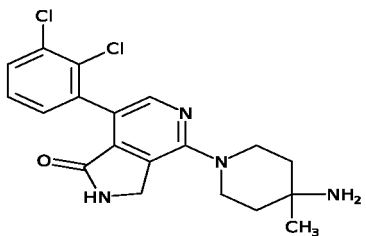
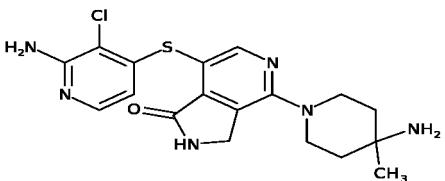
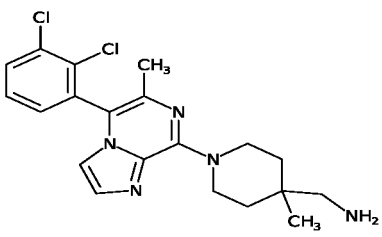
85. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 84, caracterizado pelo fato de que a heteroarila B é substituída com um ou mais $-CH_2F$.

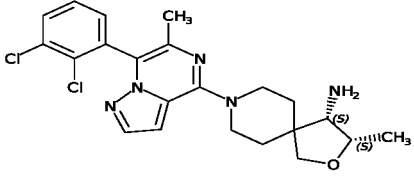
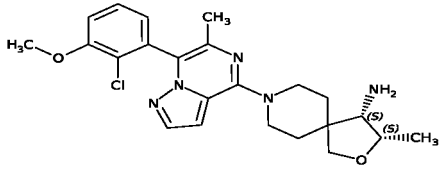
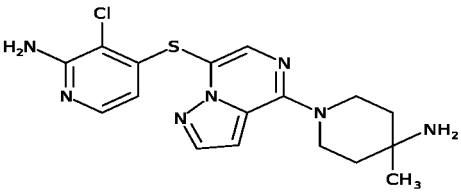
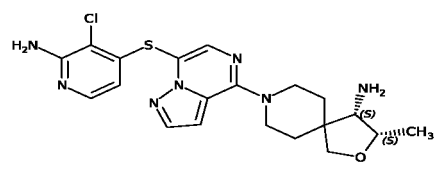
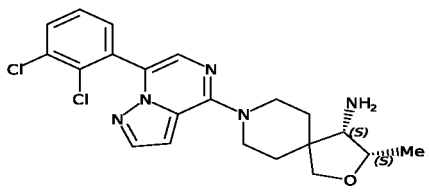
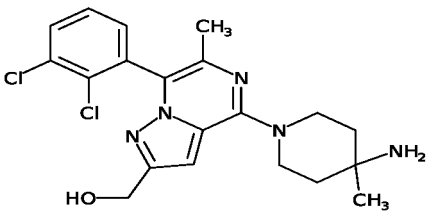
86. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

1	
2	
3	

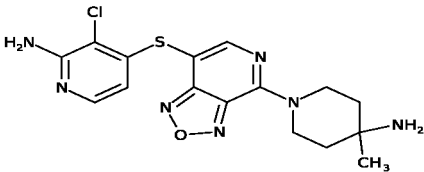
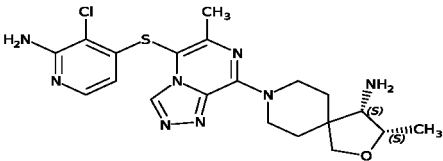
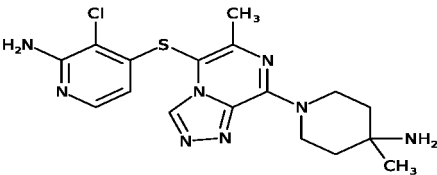
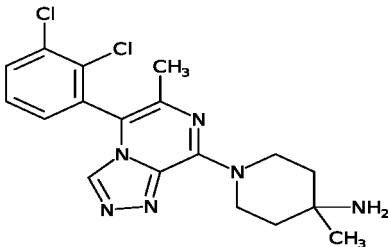
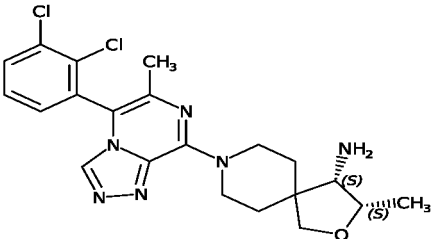
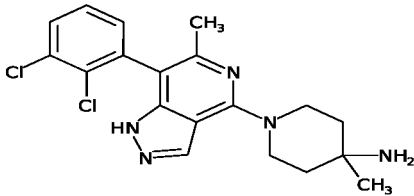
4	 ,
5	 ,
6	 ,
7	 ,
8	 ,
9	 ,

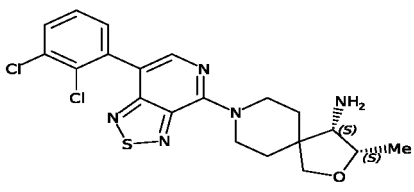
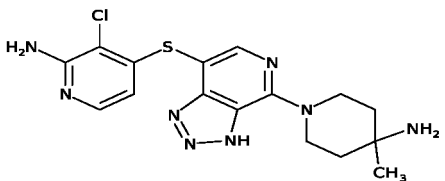
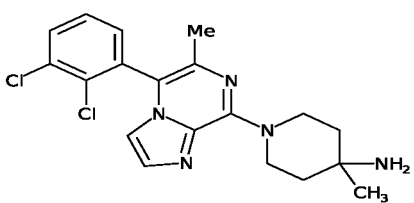
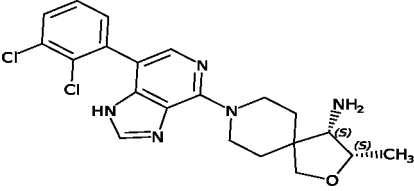
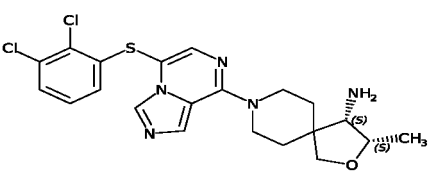
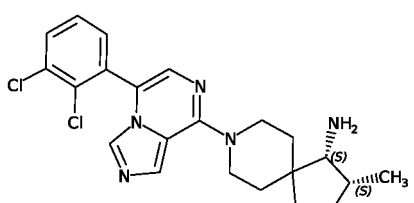
10	 ,
11	 ,
12	 ,
13	 ,
14	 ,
15	 ,

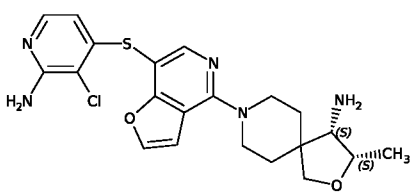
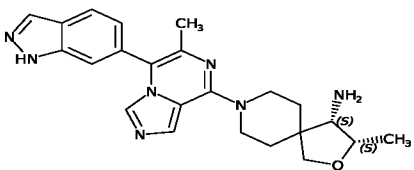
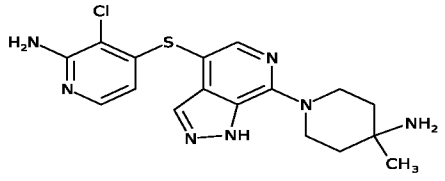
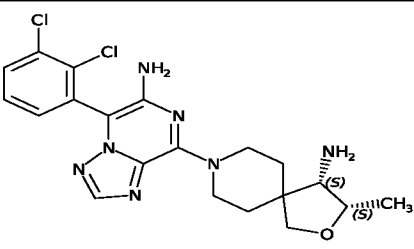
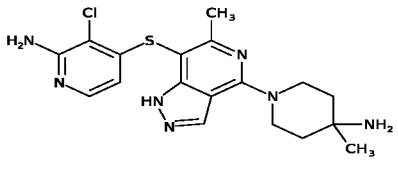
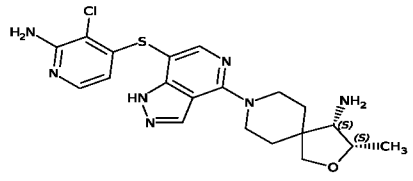
16	 ,
17	 ,
18	 ,
19	 ,
20	 ,
21	 ,

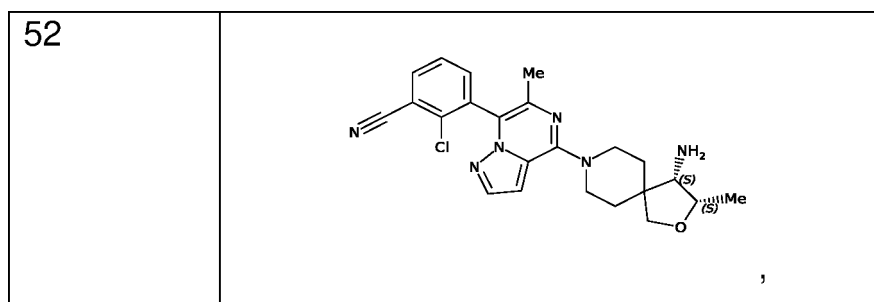
22	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(Cl)c(Cl)c3)N4CC[C@H](C)[C@H](N)O4</chem>
23	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(OC)c(Cl)c3)N4CC[C@H](C)[C@H](N)O4</chem>
24	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(Sc4cc(N)cc(Cl)c4)cc3)N4CC[C@H](C)[C@H](N)O4</chem>
25	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(Sc4cc(N)cc(Cl)c4)cc3)N4CC[C@H](C)[C@H](N)O4</chem>
26	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(Cl)c(Cl)c3)N4CC[C@H](C)[C@H](N)O4</chem>
27	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1c3ccc(Cl)c(Cl)c3)C[C@H]4O[C@H](C)[C@H](N)O4CO</chem>

28	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)Cl)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)O)N5C6CCN(C6)C5</chem>
29	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)S3=CC=C(N)C=C3Cl)C4=CC=C(C=C4)N5C6CCN(C6)C5</chem>
30	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)S3=CC=C(N)C=C3Cl)C4=CC=C(C=C4)N5C6CCN(C6)C5</chem>
31	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)S3=CC=C(N)C=C3Cl)C4=CC=C(C=C4)N5C6CCN(C6)C5</chem>
32	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)Cl)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)O)N5C6CCN(C6)C5</chem>
33	 <chem>CC1(CN1C2=CC=C(C=C2)S3=CC=C(N)C=C3Cl)C4=CC=C(C=C4)N5C6CCN(C6)C5</chem>

34	 ,
35	 ,
36	 ,
37	 ,
38	 ,
39	 ,

40	 ,
41	 ,
42	 ,
43	 ,
44	 ,
45	 ,

46	 <p style="text-align: right;">,</p>
47	 <p style="text-align: right;">,</p>
48	 <p style="text-align: right;">,</p>
49	 <p style="text-align: right;">,</p>
50	 <p style="text-align: right;">,</p>
51	 <p style="text-align: right;">, e</p>



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero de qualquer um dos anteriores.

87. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

88. Método de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo.

89. Método de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada de Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon.

90. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

91. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo,

caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

92. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 86, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

93. Método de tratamento de uma doença associada com modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 87.

94. Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada de Síndrome de Noonan, Síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres da mama, pulmão e cólon.

95. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 87, caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.

96. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 87, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

97. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 87, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2,

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE SHP2 ALOSTÉRICOS"**.

A presente invenção refere-se aos inibidores de SHP2 e seu uso no tratamento de doença. São também descritas composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.